

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Institut de Pathologie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur: *E. Rutishauser*

Trois cas de maladie de Whipple

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre DICK

de Genève (Suisse)

Thèse No 2499

1957

ÉDITIONS S. KARGER
BÂLE

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Institut de Pathologie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur: *E. Rutishauser*

Trois cas de maladie de Whipple

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre DICK

de Genève (Suisse)

Thèse No 2499



1957

ÉDITIONS S. KARGER

BÂLE

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur *E. Rutishauser*, autorise l'impression de la présente thèse, sans par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 12 juin 1957.

Le Doyen: *Eric Martin*

Thèse No 2499

Nous tenons à exprimer ici à Monsieur le Professeur *E. Rutishauser* notre profonde gratitude et nos remerciements pour ses encouragements et ses conseils dans l'élaboration de ce travail.

A mes parents

A ma femme

Dans le groupe des stéatorrhées dites idiopathiques, la maladie de Whipple représente un syndrome clinique et anatomo-pathologique relativement bien défini.

Nous avons réuni ici, pour une étude comparative, les trois cas autopsiés au cours des dix dernières années à l'Institut de Pathologie de Genève et fait une revue de la littérature à ce sujet.

A la suite de la description princeps de 1907 on compte, dans la littérature, plus de soixante-dix cas; quelques-uns ont été décrits sous d'autres noms, d'autres, quoiqu'appelés «maladie de Whipple», s'avèrent des diagnostics erronés.

Cliniquement, aucun des symptômes de cette maladie n'apparaît caractéristique et le groupement particulier de ceux-ci ne permet pas davantage de poser le diagnostic; pour ce faire, il nous paraît indispensable de pouvoir y associer les particularités anatomiques.

Schématiquement, l'image clinique est la suivante: des arthralgies initiales précèdent parfois les autres symptômes de plusieurs mois et même de plusieurs années; puis apparaissent les douleurs abdominales postprandiales accompagnées d'une distension et d'un sentiment de malaise. Ensuite surviennent les diarrhées, quelquefois intermittentes ou exceptionnellement séparées par des périodes de constipation, qui s'accompagnent d'un amaigrissement parfois impressionnant. On note alors une tension artérielle légèrement abaissée, une asthénie importante et souvent une pigmentation cutanée du type addisonien. Il n'est pas rare de déceler des adénopathies discrètes généralisées et de palper une masse abdominale. L'anémie, toujours hypochrome – sauf

un cas d'anémie hyperchrome (*Hendrix* et coll.) —, est dans la règle assez sévère; dans quelques cas on rencontre une leucocytose légère sans modification particulière de la répartition (deux cas font exception avec 24 000 et 40 000 G.B. où prédominent les lymphocytes). La vitesse de sédimentation globulaire est peu accélérée et la température ne s'élève que rarement. Les examens de laboratoire montrent une lipémie normale; les protéines sont abaissées avec une inversion du rapport albumines-globulines. L'électrophorèse du sérum a décelé une nette augmentation des globulines β dans les quelques cas où elle fut pratiquée: dans notre cas 3, dans ceux de *Schaffner*, *Story*, *Puite*; ces deux derniers auteurs signalent également une augmentation des glycoprotéines et des lipoprotéines. Les taux sanguins du calcium, du phosphore, du sodium, du potassium, du chlore, normaux dans la plupart des cas examinés, peuvent être légèrement abaissés. L'hypo- et même l'achlorhydrie se rencontrent très fréquemment, comme l'aplatissement de la courbe de tolérance au glucose. Les clichés radiographiques du transit baryté donnent une image de «deficiency pattern».

Lors de l'autopsie ou d'une laparotomie exploratrice, on trouve des ganglions mésentériques très agrandis formant des grappes. Quelquefois, les voies lymphatiques sont remarquablement dessinées. L'intestin grêle présente une muqueuse turgescente, ou parfois atrophique, dont les villosités gonflées apparaissent comme de petits nodules jaunâtres. Dans le plus grand nombre des cas (voir tableau 3) on retrouve une ascite, une péricardite, une endocardite et une pleurésie.

A l'examen histologique, l'architecture des ganglions mésentériques est profondément modifiée. Les sinus très dilatés sont remplis de graisse, d'acide gras, de cellules spumeuses et inflammatoires; il est possible de rencontrer à la périphérie des cellules géantes à corps étranger. La substance médulaire, comprimée, prend l'aspect d'un tissu de granulation avec prolifération des cellules réticulaires et des fibroblastes. Quelques macrophages réagissent nettement à la coloration du P.A.S. (periodic-acide-Schiff reaction), d'autres fixent les colorants des graisses.

Les lésions de la paroi intestinale siègent principalement dans la muqueuse, envahie par des cellules spumeuses qui bordent souvent des espaces kystiques contenant une substance soudanophile; ces macrophages se colorent vivement avec le P.A.S. et parfois également avec les colorants des graisses.

Diagnostics différentiels

Cliniquement: au début, le diagnostic différentiel se posera souvent avec une insuffisance surrénalienne que l'on pourra écarter par l'absence du trouble humoral habituel de la maladie d'Addison.

En second lieu il faudra exclure les entérocolites infectieuses: iléite terminale ulcéreuse, iléite régionale (bien que, curieusement, *Oren* et coll. la considèrent comme un premier stade de la maladie de Whipple) et quelques états pathologiques qui exceptionnellement manifestent des diarrhées (certains cas d'anémie macrocytaire, de cirrhose hépatique, de sclérodermie, d'amyloïdose).

Enfin, dans le groupe des stéatorrhées proprement dites, on distinguera la sprue tropicale avec son caractère épidémique et géographique et les sprues par fistules gastrocolique et biliaire, ou par insuffisance pancréatique, ou encore celles consécutives parfois à une résection de l'estomac ou de l'intestin grêle. Il sera plus difficile de reconnaître l'origine d'une sprue symptomatique, qu'elle résulte soit d'une atteinte des ganglions mésentériques (tabes mésentérique, lymphogranulome et lymphosarcome intestinal, envahissement néoplasique), soit d'une affection intéressant le mésentère (liposclérose, réticulose, granulome mésentérique). Quant aux sprues «idiopathiques», seule l'absence d'hyperplasie ganglionnaire permettra de les distinguer de la maladie de Whipple.

Anatomiquement: il est légitime de se demander si, dans d'autres conditions, on peut rencontrer une image morphologique identique, aussi bien au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle que des ganglions mésentériques. Dans plusieurs cas, les auteurs allemands ont décrit dans la muqueuse de l'estomac (*Lubarsch*), du duodénum et même de l'intestin grêle des dépôts lipidiques sous le nom de xanthomatose (*Köberle*, *Feyrter*). Découverte fortuite, sans signification pathologique, ces dépôts peuvent être parfois diffus (*Froboese*, *Frei*, cas 1), mais les ganglions mésentériques ne participent pas au processus de thésaurismose. *Boels* et *Tverdy* ont signalé d'autre part la possibilité d'une transformation lipidique de la muqueuse gastro-intestinale au cours de maladies infectieuses ou toxiques.

Dans des processus tumoraux ou infectieux de la cavité abdominale on trouve parfois dans des ganglions mésentériques, entourés d'une réaction inflammatoire chronique, un œdème interstitiel et quelques cellules xanthomateuses (*Karoliny*).

Le granulome mésentérique apparaît formé de nodules bien limités,

envahis par un tissu de granulations où abondent les cellules géantes, les cellules chargées de lipides, de la graisse nécrosée, du cholestérol et des savons calcaires, nodules distincts des ganglions se rencontrant également dans la graisse rétropéritonéale et sous-cutanée (*Teutschlander, Schultze*).

Le chylangiome mésentérique, confondu parfois avec le status de la maladie de Whipple, ne présente aucune altération comparable de la muqueuse intestinale ou des ganglions, à l'exception des kystes lymphatiques, et là encore la ressemblance est superficielle.

Dans la pneumatose kystique de l'intestin l'image de la paroi intestinale ne prête pas à confusion. Les ganglions mésentériques par contre peuvent présenter une certaine ressemblance (*Creese, Koss*) par l'effacement de la structure folliculaire, la transformation sinu-sienne et la prolifération réticulaire, mais l'absence de kystes à contenu lipidique, de cellules spumeuses, de nodules épithéloïdes et la faible tendance à la sclérose donnent, semble-t-il, les éléments d'une différenciation.

Les ganglions périphériques (axillaires, inguinaux, extraabdominaux) dans la maladie de Whipple ont été rarement examinés, bien qu'une adénopathie soit signalée dans plus d'un tiers des cas - elle

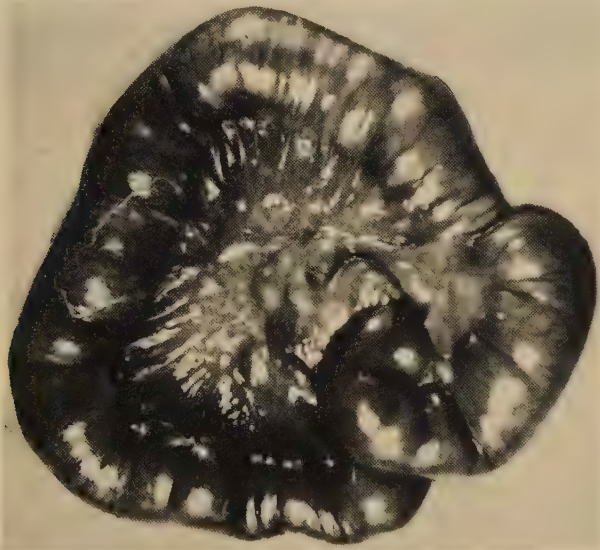
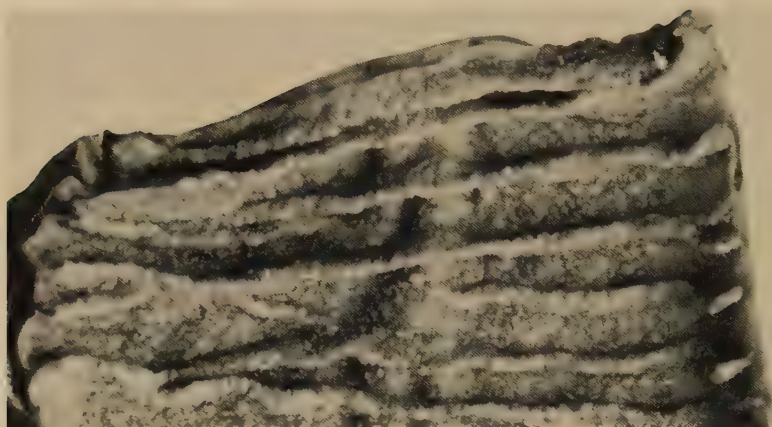


Fig. 1. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Intestin grêle et mésentère. Sous la séreuse: le dessin de vaisseaux lymphatiques et au centre le relief de gros ganglions.

2 a



2 b

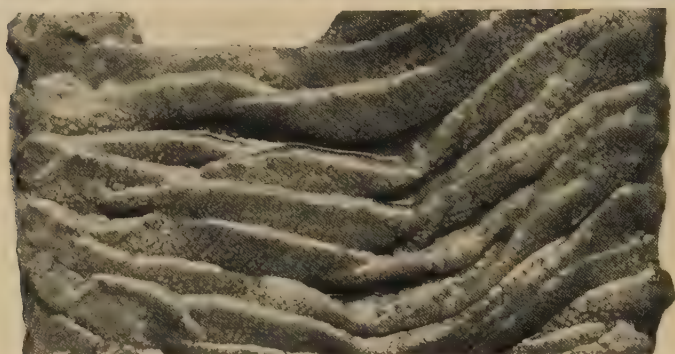


Fig. 2a. Cas 2. H., 64 ans. A 455/50. Fig. 2b. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51.
Muqueuse de l'intestin grêle: semis de petits nodules formés par les villosités.

existait dans nos trois cas. L'aspect de ces ganglions que nous discuterons plus loin a été comparé à celui de la pneumatose dans une récente étude de *Rutishauser* et coll. Leur distinction se base sur les mêmes caractères que celle des ganglions mésentériques dans ces deux affections.

Enfin, dans les autres stéatorrhées idiopathiques, les lésions anatomo-pathologiques du tractus digestif, inconstantes et variables sont généralement interprétées comme atrophiques (*Boels*); les ganglions mésentériques, par contre, sont quelquefois agrandis (*Cooke*), mais sans image histologique particulière, et, dans les stéatorrhées symptomatiques, la muqueuse de l'intestin grêle ne se charge qu'exceptionnellement de lipides (*Froehlich, Boels*).

Cas 1.**Histoire clinique*

Monsieur Robert F., entrepreneur, né en 1905, a joui d'une bonne santé jusqu'en 1942. Pendant l'été de cette année il a souffert de poussées fébriles durant trois à quatre jours, accompagnées de tuméfaction des gaines tendineuses au niveau des mains et des doigts. A cette époque l'examen clinique n'a pas révélé de troubles digestifs ni d'autre affection, à l'exception d'une gonorrhée. Les cultures du sang et du liquide des gaines sont restées stériles. Pas d'anémie, vitesse de sédimentation: 23/50 mm., légère leucocytose. En 1945 le médecin consulté note plusieurs poussées d'entéro-colite avec amaigrissement important, accélération de la vitesse de sédimentation, anémie à 2 000 900, hémoglobine à 59%. Sous l'influence du traitement (extrait de foie, transfusions, Percortène) le malade prend du poids et la fièvre disparaît. En 1946 surviennent de nouvelles poussées de température accompagnées de diarrhées, alternant avec des périodes de bien-être. En 1947 ce patient consulte à nouveau pour des troubles digestifs graves: distension abdominale, selles abondantes contenant une quantité exagérée de savon et de graisses, des fibres musculaires non digérées, mais pas de sang. Le malade apparaît alors cachectique; il a le teint pâle, légèrement ardoisé, ses genoux et ses coudes sont douloureux et tuméfiés. Une radiographie du transit suggère la possibilité d'une péri-viscérite intéressant toute la partie droite de l'abdomen. L'examen du sang révèle une anémie à 3,5, puis à 2 000 000 G.R.; urée: 0,20 g.; glycémie 1,10 g. Chlore: 3,37 g. Calcium: 100 mg./l. Sédimentation: 30/63 mm. La courbe d'hyperglycémie provoquée est plus élevée que normalement.

L'évolution conduit en quelques mois, malgré les traitements, à une cachexie extrême et à l'exitus.

On a pensé tour à tour à une tumeur du pancréas, à une péritonite plastique, à une sprue autochtone.

Autopsie (A. 763/47)

Le sujet est cachectique. Les téguments sont pigmentés. On palpe quelques petits ganglions dans les plis de l'aîne et les creux axillaires. Le pannicule adipeux est presque inexistant; la musculature atrophique a une couleur pâle. La cavité abdominale contient 400 cm³ de liquide citrin, la cavité pleurale gauche 200 cm³ et la droite 50 cm³. Un fin dépôt transparent recouvre le foie, l'estomac, l'intestin grêle. Le mésentère est bourré par de nombreuses nodosités dont les plus grosses atteignent la taille d'une cerise. Une bride réunit la paroi abdominale postérieure et l'intestin grêle 10 cm. au-dessus de la valvule de Bauhin. La veine cave est dilatée.

Cœur: le péricarde épaissi, blanc, villeux n'est pas libre. Le myocarde pâle a un reflet jaunâtre avec un piqueté rougeâtre. Le cœur droit est un peu dilaté. Les valvules ne présentent pas de particularité à l'exception d'une valvule aortique sur laquelle on note une petite verrue d'endocardite, rosée, de la grosseur d'une tête d'épingle.

Poumons: les plèvres, légèrement dépolies aux deux bases, présentent ailleurs quelques petites suffusions rouges. La coupe du paranchyme fait sordre un abondant liquide rosé. Quelques ganglions, groupés aux hiles, rappellent l'aspect des ganglions mésentériques.

* Ce cas a fait l'objet d'une démonstration anatomo-clinique devant la Société médicale de Genève par les Professeurs E. Rutishauser, M. Demole et R. S. Mach.

Foie (1790 g.): Les voies biliaires sont perméables; la vésicule, dont la paroi un peu épaissie est tapissée d'une muqueuse veloutée, verdâtre, contient une bile fluide. Le foie un peu gros, montre un paranchyme sur lequel se dessine un grossier treillis jaune dont les mailles sont centrées par un point brun-rouge.

Rate (180 g.): De volume habituel, ferme; elle est entourée d'une capsule légèrement plissée. Le parenchyme rouge foncé comprend des follicules bien visibles et un réseau trabéculeux discret. Le suc de raclage est peu abondant.

Surrénales (20 g.): De grandeur habituelle, elles présentent une corticale riche en lipides et une médullaire bien conservée.

Intestin grêle: La paroi apparaît épaissie, particulièrement au niveau du jéjunum. La muqueuse n'est pas hyperémiée; elle ressemble à un semis de petits grains jaunâtres dont la densité diminue progressivement vers l'iléon. Par place, une coloration verdâtre marque le sommet des valvules conniventes. Aucune ulcération.

Gros intestin: Le cæcum a un aspect habituel. La paroi du sigmoïde, un peu épaissie, présente plusieurs diverticules.

Les organes du bassin et du cou, les organes génitaux et le status cranio-cérébral ne présentent pas de modifications pathologiques macroscopiques.

Histologie

Poumons: Poumons de stase chronique; œdème et emphysème discrets; quelques foyers de bronchiolite et de péribronchiolite fibreuse. Absence d'image rappelant le Besnier-Boeck.

Cœur: Péricardite fibrineuse en voie d'organisation. Quelques foyers lymphocytaires périvasculaires. Légère stéatose et atrophie des fibres myocardiques. Petite thromboendocardite chronique attestée par un nodule fibro-fibrineux coiffant les valvules aortiques, auquel s'attache un petit thrombus vascularisé, pauvre en leucocytes.

Reins: Glomérules riches en noyaux, mais dépourvus de leucocytes. Amincissement marqué de l'épithélium des tubes contournés pratiquement sans dilatation de la lumière.

Foie: Forte stase, atrophie centro-lobulaire et stéatose du parenchyme.

Moëlle osseuse: s. p.

Rate: Les follicules lymphoïdes, de petite taille, entourent des artères pénicillées à paroi hyalinisée au voisinage desquelles se groupent de gros placards hyalins. Des nodules, souvent fibreux, situés dans la pulpe blanche, parfois dans le territoire folliculaire, sont constitués d'un cadre fibrohyalin avec des cellules géantes, peu de cellules épithéloïdes et quelques dépôts lipidiques (sans comparaison avec la teneur en graisse des ganglions lymphatiques). Ces cellules géantes ne contiennent pas d'inclusion, sinon lipidique, en particulier pas de corps astéroïde. La structure réticulaire des nodules rappelle celle du Besnier-Boeck. (Primitivement, on a associé ces nodules de la rate à ceux des ganglions, quoiqu'un peu différents).

On trouve des traces d'anciennes hémorragies: petites cicatrices et dépôts d'hémosidérine, sans formation de corpuscules de Gandy-Gamma.

Estomac: Gastrite métaplasique, atrophique par place, ailleurs hypertrophique. Infiltration lympho-plasmocytaire dans la profondeur jusque dans la sous-muqueuse et la musculature.

Intestin grêle: Enorme élargissement des villosités dont les cellules du stroma, tuméfiées, contiennent un protoplasme finement granulaire, dépourvu de substance soudanophile. La plupart des lymphatiques sont dilatés, surtout au sommet des

villosités. Ils contiennent une substance soudanophile et sont bordés parfois de cellules plurinucléées d'origine intimale.

Dans la sous-muqueuse élargie, les lymphatiques sont encore visibles et l'on trouve quelques dépôts d'hémossidéline.

La séreuse montre une discrète fibrose avec infiltration histiocytaire.

Au niveau de l'iléon, l'image histologique ne diffère pas notablement de celle du jéjunum décrite ci-dessus; les particularités sont moins accusées, à l'exception de la

Fig. 3a. Cas 2. H., 64 ans. A 455/50. Intestin grêle. H.E. Gr. 20 $\times$. Villosités fortement agrandies contenant de nombreux kystes, vides à cette coloration.

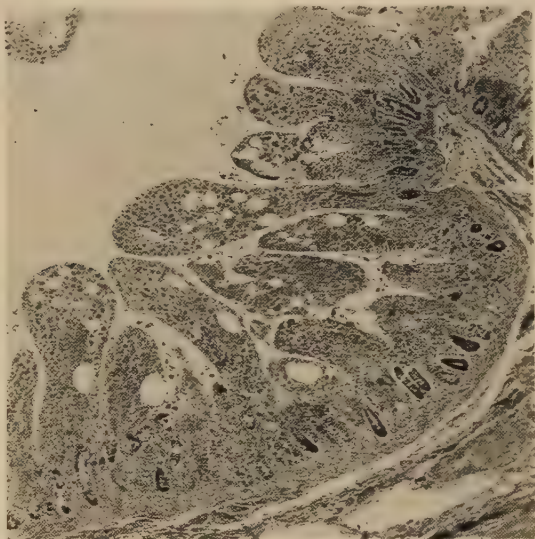
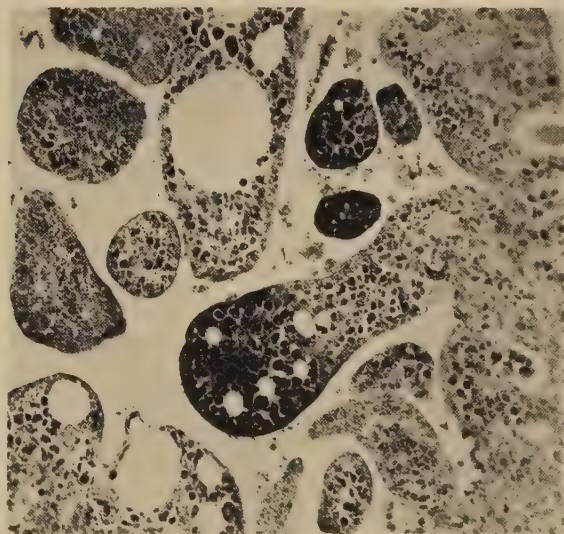


Fig. 3b. Même cas. Intestin grêle. *McManus*. Gr. 79 $\times$. Coloration au P.A.S. des macrophages dans les villosités (en noir sur la photographie).



scélérose sousmuqueuse qui est au contraire plus importante et s'accompagne de petits infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires.

Ganglions mésentériques: L'architecture ganglionnaire est modifiée, aucun follicule bien constitué n'apparaît sur la coupe dont l'aspect microkystique rappelle les images de pneumatose.

Les cavités contiennent une substance très soudanophile et qui fixe aussi les colorants des protéines; elles sont bordées de cellules tuméfiées, à protoplasme clair, disposées sur une ou plusieurs couches autour desquelles se rangent, en nappe, des cellules réticulaires non tuméfiées, minces. En bordure des kystes on trouve parfois une ou deux cellules géantes plurinucléées.

Dans le parenchyme sont dispersés quelques nodules hyalins formés de placards assez épais, juxtaposés, mais dissociés par la présence de lymphocytes.

La capsule ganglionnaire a subi un important épaississement hyalin; le sinus marginal reste visible, rempli de matière soudanophile.

Cas 2

*Histoire clinique **

Monsieur Max R. est un ingénieur, né en 1886, qui, à l'exception d'une strumectomie à l'âge de 20 ans, a toujours joui d'une bonne santé jusqu'en 1946. Il souffre alors de douleurs dans les grosses articulations, épaules, hanches, genoux, chevilles et colonne vertébrale, accompagnées d'une fatigabilité inhabituelle. Des cures thermales et les traitements classiques n'ont apporté aucune sédation. Au printemps de 1949, le médecin consulté observe que cet homme, amaigri, très asthénique, a une peau de couleur gris-ardoise. Les articulations n'apparaissent pas modifiées cliniquement, mais la palpation de tout le squelette réveille des douleurs et les radiographies pratiquées alors, si elles confirment l'intégrité articulaire, permettent toutefois de constater un certain degré d'ostéoporose de la cage thoracique et de la colonne vertébrale. L'examen clinique des systèmes digestif, cardio-vasculaire et pulmonaire n'apporte aucun renseignement. La pression artérielle oscille entre 12,5/8 et 10,5/6 et les examens de laboratoire, pratiqués à la Clinique Thérapeutique, donnent les résultats suivants: globules rouges: 3 240 000; hémoglobine: 57%; index: 0,87; globules blancs: 10 850; polynucléaires neutrophiles seg.: 60; polynucléaires non seg.: 20,5; polynuléaires éosinophiles: 5; monocytes: 3,5; lymphocytes: 11; vitesse de sédimentation: 40-75-120 (Westergreen); urée: 0,22 g./l.; acide urique: 50 mg.; protides totaux: 67 g.; icterus index: 6; calcium: 112 mg.; phosphore: 28 mg.; phosphatase: 2,1 u. B.; chlore plasm.: 3,22 g.; sodium: 3,22 g.; potassium: 1,85 mg.; fer sérique: 50 γ; temps de prothrombine: 70%; réaction de Takata: négative; épreuve au galactose: normale; examen des selles: macrosc. normal, microsc. s. p.; hyperglycémie provoquée: normale; épreuve de Thorn (injection de 50 mg. d'ACTH: chute des éosinophiles de 20% au lieu de 80%; quotient urinaire, acide urique/créatinine: diminué de 12% (normalement augmentation de 60 à 100%); réaction de Millon dans les urines: positive.

En raison de l'asthénie très marquée du malade, de l'hypotension artérielle et de la pigmentation cutanée ardoisée et du résultat de l'épreuve de Thorn on pose le diagnostic d'«insuffisance surrénalienne et de polyarthrite inflammatoire». L'ab-

* Malade hospitalisé à la Clinique Thérapeutique de Genève (Professeurs G. Bickel et R. S. Mach à l'obligeance de qui nous devons ces renseignements).

sence de modifications cliniques des articulations et l'intégrité des poignets permettent d'exclure une polyarthrite chronique évolutive.

Le traitement aux extraits cortico-surrénaux totaux et à la désoxycorticostérone reste sans efficacité, de même qu'une cure de vitamines B₁₂, associée à de la vitamine D et du Calcium.

En automne 1949 la symptomatologie se complète: des diarrhées, interrompues par des périodes de constipation légère, entraînent un amaigrissement considérable (12 kg.) et s'accompagnent d'une perte d'appétit et d'un léger météorisme. Un examen des selles montre l'existence de fermentations importantes et la présence de nombreux acides gras; cependant, l'examen clinique de l'abdomen reste négatif.

Lors d'un second séjour à la Clinique Thérapeutique, on note une anémie de 2 940 000 G.R., hémoglobine: 52%, valeur globulaire: 0,89. Les tests d'agglutination au typhus, para, Bang, dysentérique A, E, H sont tous négatifs.

D'un examen radiologique pratiqué en mars 1950 on conclut à des troubles accusés de l'absorption du liquide sur tout le parcours intestinal, grêle et colon, avec des signes d'entérite au niveau du grêle et éventuellement une réaction séreuse (péritonéale).

L'aggravation de l'état général du malade, en avril 1950, nécessite une nouvelle hospitalisation à la Clinique Thérapeutique où l'on pratique une série d'examens. Dans les selles, on trouve de nombreux acides gras et graisses neutres, mais pas de parasites ni de signes de colite. Les examens chimiques du sang donnent tous des résultats dans les limites physiologiques, sauf le cholestérol qui est à 1,35 g.; lipémie: 6 g.; Takata, Formol-gel, céphaline-cholestérol, Cadmium, tous négatifs.

A la suite de ces constatations, on pose le diagnostic de sprue, et malgré un traitement à l'acide folique, associé à la vitamine B₁₂, la cachexie s'aggrave, les diarrhées persistent, alors que l'anémie ne peut être corrigée que par des transfusions de sang. A cette époque apparaissent de petits ganglions dans le creux axillaire gauche, puis dans la région inguinale gauche (T 1348/50 - 1903/50) pour lesquels le diagnostic de la biopsie conclut à une «hyperplasie avec lymphadénite catarrhale et une lymphadénite chronique fibreuse».

La résistance de ces diarrhées grasses à toute thérapeutique, la cachexie progressive, la présence des arthropathies suggèrent le diagnostic de maladie de Whipple. Une laparotomie exploratrice, pratiquée le 15 août 1950, découvre un intestin grêle et un gros intestin d'aspect normal et, à la base du mésentère, de nombreuses adénopathies en grappe de raisins. Une empreinte du ganglion prélevé à l'opération permet au Dr *Della Santa* d'observer «un bouleversement complet de la structure ganglionnaire, une diminution des éléments lymphocytaires, une importante prolifération histiocyttaire polymorphe entre de très nombreuses vésicules adipeuses et plusieurs cellules géantes plurinuclées»; il conclut alors à une «hyperplasie histio-réticulocytaire avec cellules géantes à plusieurs noyaux». L'examen de la biopsie a confirmé le diagnostic de maladie de Whipple.

Après l'intervention chirurgicale le malade reste dans un état de choc très grave, il entre dans le coma et meurt le lendemain avant que l'on ait pu commencer un traitement à la cortisone pour lequel il était entré en clinique.

En résumé, il s'agit d'un cas de maladie de Whipple dont le diagnostic a été posé cliniquement à l'aide des examens de laboratoire et confirmé par la biopsie d'un ganglion mésentérique. Dans ce cas, la maladie a évolué en deux périodes: pendant

les trois premières années, les signes cliniques ont été ceux d'une insuffisance sur-rénalienne avec arthralgie et ostéoporose; cette première période a été suivie d'une seconde où les diarrhées grasses, la cachexie et l'anémie se sont placées au premier plan, alors qu'apparaissait une discrète adénopathie.

Autopsie (A. 455/50)

Homme d'aspect cachectique, présentant une plaie de laparotomie récente. Les téguments, généralement pâles, cireux sont légèrement pigmentés en brun au niveau des extrémités. On palpe quelques petits ganglions fermes et mobiles dans le pli de l'aîne et dans le creux axillaire gauches et quelques petits nodules sous-cutanés au niveau du thorax. Pilosité peu développée. Œdème malléolaire discret, accompagné d'une induration du tissu sous-cutané, particulièrement dans la région des tendons d'Achille.

Status thoracique: le pannicule adipeux, presque partout inexistant, montre quelques petits nodules de graisse pâles et œdématisés, presque gélatineux.

Cœur (355 g.): Légère dilatation générale. Sac péricardique libre, contenant 30 cm³ de liquide citrin. Les oreillettes droite et gauche communiquent par un trou de Botal béant et sont traversées par des faux cordages tendineux, de même que le ventricule droit; ces cavités sont légèrement dilatées. Les valvules tricuspides ont un aspect habituel, les valvules mitrales sont cernées sur le bord libre par un épaississement irrégulier, rosé et lisse. Les valvules aortiques sont coiffées par un nodule ferme qui se prolonge par une thrombose friable. Le myocarde flasque apparaît sans cicatrice. Les coronaires sinueuses et béantes sont parsemées de calcifications et de taches lipidiques.

Poumons: Des deux côtés, les poumons sont retenus par des adhérences fraîches et les plèvres contiennent 200 cm³ de liquide trouble. Le parenchyme pulmonaire apparaît normal, légèrement stasié aux bases. Le système artériel ectasié montre au niveau des artères principales de rares taches lipidiques. Les bronches sont également dilatées. Les ganglions hilaires sont fermes et anthracosés.

Status abdominal: Le péritoine est lisse et brillant, il contient environ 30 cm³ de liquide citrin limpide.

Foie (1310 g.): Le foie est petit, la surface est lisse, brun clair. Le lobe droit est retenu au diaphragme par des adhérences fibreuses et fibrineuses. Le parenchyme a une consistance flasque et, sur la coupe, la lobulation à peine accentuée se dessine sur un fond pâle jaune-brun. Les veines porte et sus-hépatique sont libres.

Rate (175 g.): Légèrement agrandie, adhérent solidement au diaphragme par sa capsule épaissie et rugueuse. La consistance est flasque et, à la coupe, le parenchyme, presque diffus, a une couleur cyanotique où l'on voit seulement la trame fibreuse.

Reins (325 g.): La capsule fibreuse se détache facilement et découvre des deux côtés une surface lisse sans cicatrice avec, par places, un dessin granulaire pâle sur un fond cyanotique. Sur la coupe, la corticale d'épaisseur régulière a une couleur pâle qui la distingue mal de la médullaire. Les bassinets et les uretères sont d'aspect normal.

Surrénales (16 g.): De consistance ferme, de grandeur normale elles montrent à la coupe une corticale épaisse de 2-3 mm. à contenu lipidique irrégulier. La médullaire n'est pas autolysée.

Pancréas: D'aspect habituel, sans fibrose ni lipomatose. Autour de la tête on trouve de nombreux ganglions en paquets réunis par un conjonctif résistant, œdématisé.

Estomac: Muqueuse partiellement autolysée, recouverte d'un enduit catarrhal, légèrement plus épaissie au niveau de l'antré.

Intestin grêle: Les anses ne sont pas météorisées, leur paroi a une consistance trop ferme surtout au niveau des premières anses iléales où elle est épaissie par un œdème. Par place, le réseau vasculaire apparaît faiblement injecté et le dessin lymphatique accentué. La muqueuse, à partir du pylore, est très modifiée. Les villosités sont visibles comme de petits grains jaune brillant, de la grosseur d'une tête d'épingle, contrastant sur un fond légèrement imprégné de bile au niveau du duodénum et plus pâle en aval (fig. 2). Ces modifications sont surtout nettes dans le duodénum et le jéjunum et s'atténuent progressivement dans l'iléon pour s'arrêter au niveau de la valvule de Bauhin. Toute la muqueuse est enduite d'un mucus verdâtre. Au-delà, la muqueuse paraît normale dans le cæcum et dans le gros intestin. L'appendice est absent.

Mésentère: De la racine, on voit irradier de fines traînées blanchâtres qui atteignent l'insertion viscérale et se prolongent sur la séreuse de l'anse. On palpe, dans l'épaisseur du mésentère, plusieurs ganglions qui forment un gros paquet au niveau de la racine. Leur consistance est ferme, leurs dimensions atteignent celles d'une fève et, à la coupe, sur une surface jaune pâle finement granuleuse on ne retrouve pas le dessin du parenchyme; quelquefois on distingue deux zones mal délimitées l'une correspondant au parenchyme très pâle, l'autre à un foyer jaune clair, presque caséeux, non friable. Pas de kyste à contenu gazeux.

Organes du bassin: Examinés in situ ils ne paraissent pas modifiés, à l'exception des testicules qui présentent de chaque côté, une légère hydrocèle et, d'un côté, un gros foyer de fibrose intra-parenchymateuse.

Organes du cou: La langue, lisse sur les bords et à la pointe, a un centre mal papillé. Les amygdales sont atrophiques. Le larynx n'est pas modifié, la trachée a une muqueuse fortement hyperémisée, recouverte d'un enduit muqueux; le long de sa paroi on trouve quelques ganglions fermes, rosés, plus petits qu'une amande. L'œsophage a une paroi légèrement épaissie, sans que la consistance soit plus ferme, et, sur la muqueuse, on découvre quelques petites érosions. La thyroïde (50 g.) contient un nodule goîtreux, en partie calcifié, le reste du parenchyme est charnu, pâle et rosé.

Squelette: La calotte a une épaisseur normale, mais le diploë est presque complètement éburné. Les côtes se cassent facilement et contiennent une moelle rouge, les vertèbres ont une spongieuse dense et une moelle rouge.

Status cranio-cérébral: Rien de particulier.

Histologie

Poumons: Emphysème. Stase pulmonaire, léger œdème. Ectasie des vaisseaux et des bronches de petit calibre, épaississement pleural.

Cœur: Atrophie gélatineuse de la graisse épicaudique. Péricardite chronique avec quelques dépôts d'hémosidérine, très discrets. Fibrose interstitielle en foyer. Très rares foyers lymphoplasmocytaires périvasculaires.

Foie: Stase avec œdème et atrophie trabéculaire importante. Légère infiltration lymphocytaire des espaces de Kiernan. Périhépatite chronique encore en activité inflammatoire avec des dépôts fibrineux, des néoformations vasculaires, des dépôts d'hémosidérine.

Rate: Rate de stase chronique; sclérose des artères pénicillées. Fibrose capsulaire en placards souvent hyalins. Hémorragies anciennes avec hémosidérine.

Reins: Quelques cicatrices d'artériosclérose. Stase marquée au niveau des pyramides. Léger amincissement de la paroi des tubes contournés, sans augmentation notable de leur diamètre.

Surrénales: Architecture d'aspect habituel. Corticale riche en lipides.

Estomac: Atrophie de la muqueuse. Sclérose de la sous-muqueuse et de la séreuse.

Intestin grêle: Toutes les villosités prennent la forme de massues agrandies (fig. 3) par des dépôts lipidiques et par la transformation des cellules interstitielles dont le protoplasme s'est tuméfié; quelques-unes de ces cellules ne fixent que peu ou pas les colorants des graisses.

L'épithélium de surface est mal conservé; les cellules encore visibles n'ont thésauroisé aucune substance soudanophile.

Les lymphatiques de la muqueuse apparaissent souvent très dilatés, remplis de substance soudanophile, mais parfois d'une lymphe éosinophile.

La sous-muqueuse comprend une infiltration fibrocytaire, quelques petites hémorragies récentes et des cellules sidérifères que l'on rencontre aussi à d'autres niveaux dans la paroi.

La séreuse est le siège d'une fibrose relativement importante et, par places, un discret exsudat fibrineux la recouvre.

Les formations lymphoïdes semblent trop peu nombreuses et de taille réduite.

Un certain degré de stase sanguine remplit les vaisseaux partout un peu sclérosés.

Les coupes pratiquées à plusieurs niveaux de l'intestin grêle offrent des images légèrement différentes; lorsque la sclérose est plus importante, dans la région distale, la dilatation lymphatique et la tuméfaction des villosités deviennent plus modérées.

Mésentère: Diminution importante du tissu adipeux (cachexie) avec quelques plasmocytes épars. Une prolifération fibrocytaire, particulièrement sous la surface mésentérique, accompagne une discrète infiltration de petites cellules rondes en nappe discontinue. Ces infiltrations se retrouvent autour des petits vaisseaux à paroi hyalinisée et dans de petites zones d'épaississement hyalin du reticulum. Les vaisseaux lymphatiques sont irrégulièrement modifiés, généralement ectasiés, leur paroi est parfois épaissie, sans diminution notable de la lumière.

Ganglions mésentériques: Une capsule fortement épaissie, fibreuse, avec quelques dépôts d'hémosidéline, enferme ces ganglions très tuméfiés dans lesquels les follicules lymphoïdes ne sont plus reconnaissables (fig. 4). Le parenchyme contient peu de lymphocytes et davantage de cellules réticulaires dont la tuméfaction varie selon l'importance de la saturation en substance, soudanophile ou non.

En quelques endroits une prolifération de cellules réticulaires tuméfiées, en amas, à limite protoplasmique floue, semble évoluer en hyalinose.

Quelques petits ganglions ne montrent pas de dilatation des sinus par la lymphostase.

Les sinus lymphatiques très dilatés, emplies de matière soudanophile, sont bordés de cellules endothéliales et réticulaires qui, parfois, se transforment en cellules géantes à corps étranger, de taille variable et à noyaux dispersés (fig. 5).

Une hyalinose discrète atteint les capillaires.

Peau: Examinée par *Rutishauser* et coll.; ils décrivent une prolifération réticulo-endothéliale et histiocytaire, principalement au niveau du tissu adipeux, qui évolue en sclérose et en hyalinose avec une réaction au P.A.S. positive dans les histiocytes et la substance interstitielle.

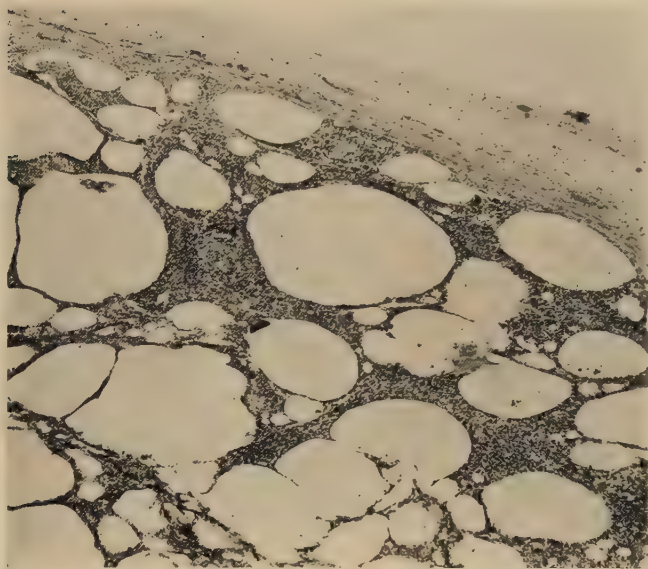


Fig. 4a. Cas 2. H., 64 ans. A 455/50. Ganglion mésentérique. H.E. Gr. 49 $\times$. Dilatation kystique des sinus. Fibrose de la capsule ganglionnaire.

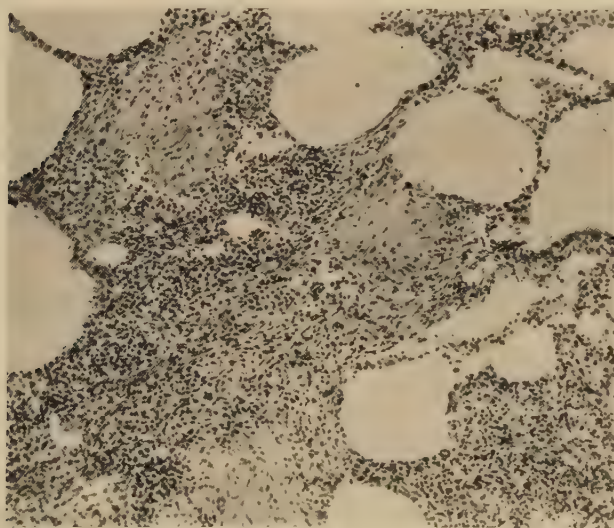


Fig. 4b. Même cas. Ganglion mésentérique. H.E. Gr. 82 $\times$. Dilatation kystique des sinus (vides à cette coloration). Placards hyalins dissociant les restes des cordons ganglionnaires (se développant à partir de nodules épithélioïdes).

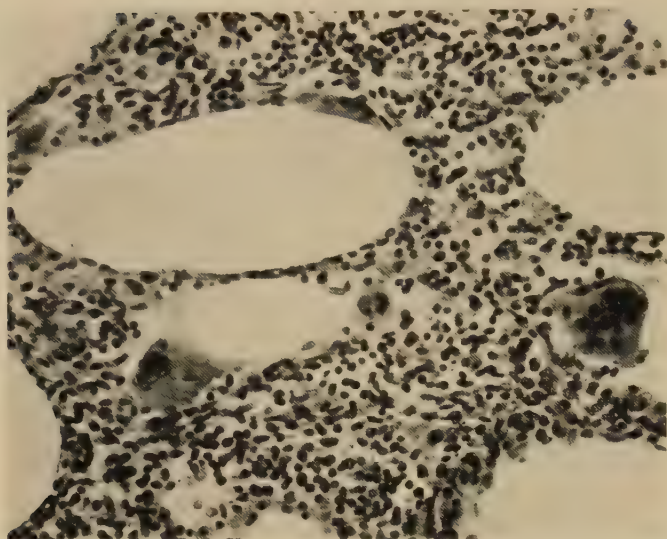


Fig. 5. Cas 2. H., 64 ans. A 455 50. Ganglion mésentérique. H.E. Gr. 220 $\times$. Cellules géantes en bordure de sinus dilatés. Prolifération réticulaire discrète.

Cas 3

*Histoire clinique **

Madame Léonie W., née le 4 juin 1874, a subi, à l'âge de 49 ans, une ovariectomie bilatérale pour kystes et, depuis cette intervention, elle a présenté des troubles digestifs caractérisés par une intolérance aux mets gras. En 1942, elle a été traitée pour des troubles gastriques avec hypoacidité qui auraient entraîné un léger amaigrissement et des périodes de diarrhée alternant avec de la constipation. Dans le courant de l'année 1949 elle ressent des douleurs dans le flanc gauche; elle est alors hospitalisée et l'on découvre une grosse rate. Cette malade, pâle, très amaigrie (49.9 kg.) se plaint de sudations nocturnes abondantes. On ne lui palpe pas de ganglions; elle est subfébrile, sa vitesse de sédimentation est à 126-130 mm. L'examen du sang révèle une anémie à 3 000 000 G.R., un index colorimétrique à 0.95 avec une forte réticulose à 197⁰₀₀. La leucocytose à 9750 G.B. montre une répartition normale et l'on note quelques formes jeunes dans le sang périphérique. L'examen de la moelle osseuse permet de constater un début d'involution s'accompagnant d'une infiltration graisseuse. Les examens chimiques du sang pratiqués à la Clinique Thérapeutique ont donné les résultats suivants: urée: 0.26 g. l.; réfractométrie: 87 g./l.; protides: 70 g./l.; rapport sérines-globulines: 1,3; fibrinogène: 8,5 g./l.; cholestérol: 1,31 g./l.; calcium: 124 mg./l.; phosphore inorganique: 31 mg. l.; phosphatase: 13.1 u. B.; Takata: négatif; formol-gel, thymol, cadmium, céphaline-cholestérol: positifs.

Le 22 septembre 1949 on pratique une splénectomie: il s'agit d'une grosse rate

* Malade hospitalisée à la Clinique Thérapeutique (Prof. G. Bickel).

mesurant 20/13 6 cm., pesant 915 g. dont l'examen histologique a conclu à une rate de stase chronique.

En février 1950 l'état général de la malade est peu satisfaisant, elle se plaint toujours de sudations très abondantes et d'un prurit généralisé apparu peu après l'opération. On note alors la présence de petites adénopathies dans tous les territoires ganglionnaires et l'apparition de nodules cutanés, disposés symétriquement en brassard sur les deux bras. L'examen d'une empreinte ganglionnaire permet au Dr *Della Santa* de poser le diagnostic d'«hyperplasie réticulo-histiocytaire».

Dans les mois qui suivent, les adénopathies deviennent très volumineuses, fermes, mobiles sur tous les plans et les nodules cutanés s'étendent le long des deux bras, gagnent le tronc, la face et les cuisses.

Au mois de mai 1950 la vitesse de sédimentation atteint 128-140 mm., l'anémie 2 240 000 G.R., avec un index colorimétrique de 0.85, la leucocytose 16 850 G.B.

Du 12 au 19 juillet 1950 la malade reçoit 440 mg. d'ACTH et ce traitement semble subjectivement améliorer l'état général, le poids augmente de 2,3 kg., mais la vitesse de sédimentation à 81-114 passe à 154-161 mm. et l'anémie de 2 150 000 à 1 420 000 G.R.

Du 29 septembre au 12 octobre la malade reçoit 1200 mg. de cortisone. Elle se sent beaucoup mieux, son appétit est excellent et elle grossit de 2.5 kg. Le prurit disparaît complètement, mais les transpirations ne cessent pas; les tuméfactions ganglionnaires diminuent notablement, alors que les nodules cutanés ne sont pas modifiés. L'anémie persiste autour de 3 000 000 G.R. et, à la fin de ce traitement, on constate au niveau du sein droit une tuméfaction violacée.

Dans les mois qui ont suivi ce traitement l'état général demeure peu modifié; l'anémie, constamment combattue par des transfusions, se stabilise aux environs de 3 500 000 G.R., le prurit réapparaît, mais les ganglions restent petits, les nodules cutanés n'évoluent pas et la tuméfaction du sein droit diminue notablement de volume.

Au début de 1950 la patiente commence à présenter des diarrhées et se plaint de pesanteur abdominale post-prandiale accompagnée de ballonnement. Les examens successifs des matières fécales révèlent à plusieurs reprises des acides gras en abondance.

Lors du dernier séjour à la Clinique Thérapeutique, en avril 1951, la sédimentation est à 13-38 mm., puis à 90-96 mm., les protides totaux dans les limites physiologiques, mais avec un rapport sérines-globulines à 0.7, les épreuves protidiques sériques sont toutes positives.

L'état de la malade se complique d'une pleurésie et d'une broncho-pneumonie et elle décède le 21 avril 1951.

Une électrophorèse du sérum pratiquée le 17 février 1950 a donné les résultats suivants: albumines: 41,8%; globulines: $-\alpha_1$ 7,4%, $-\alpha_2$ 7,6%; β : 26,4%; γ : 16,8%; A/G: 0,72.

Autopsie (A. 315/51)

Femme d'aspect cachectique, pesant 33 kg., pour une taille de 160 cm. La pilosité est à peu près nulle, sauf quelques poils au menton. Les téguments sont minces, souples, sans ictère, ni œdème ni decubitus.

Sur l'abdomen, les bras, les cuisses, la peau est bosselée par des nodules lenticulaires allongés de 6 à 8 mm., situés dans le tissu sous-cutané et de couleur gris-

jaune pâle à la coupe. La peau du sein droit, sur une zone de 5 à 6 cm., est mince, lisse et correspond en profondeur à un placard de tissu blanchâtre, d'aspect fibreux.

Cicatrice abdominale d'ancienne splénectomie et de laparotomie.

Les glandes mammaires sont petites, flasques et d'aspect fibreux. On palpe, dans les creux axillaires et les plis inguinaux, des masses ganglionnaires dont la coupe montre une surface brunâtre ou beige-rosé.

À l'ouverture du corps on trouve dans les plèvres, de chaque côté, 100 cm³ de liquide trouble. Le péricarde souple et mince contient quelques gouttes de liquide citrin.

L'abdomen ne contient pas d'ascite. Quelques adhérences fibreuses apparaissent dans l'hypochondre gauche, l'intestin grêle est peu météorisé.

Status thoracique

Cœur (220 g.): Petit, avec un épicaire lisse, brillant, contenant peu de graisse et, située sur la face antérieure du ventricule droit, une petite tache rosée (abcès sous-épicaire). Les cavités ne sont pas dilatées, les valvules sont souples et lisses avec quelques petites taches de sclérose. Le myocarde, ferme, brunâtre ne comprend pas de cicatrice ni de sclérose visible. Les coronaires présentent quelques taches dispersées de sclérose.

Poumons: La surface est parsemée de zones rosées, correspondant à des foyers de broncho-pneumonie, confluant et abcédant dans le lobe inférieur gauche. Ailleurs, le parenchyme est bien aéré. Stase aux bases et atélectasie marginale à droite. Les artères et les bronches n'ont aucune particularité. Au niveau du hile on trouve quelques petits ganglions anthracosés.

Status abdominal

Foie (1805 g.): Le foie est gros par rapport au poids du sujet. Sa surface est lisse, d'aspect habituel. À la coupe, le parenchyme apparaît humide, rouge-brun foncé, avec une lobulation à peine exagérée. Les veines porte et hépatique sont libres. Les voies biliaires sont perméables, la vésicule a une paroi mince et souple dont la muqueuse est imprégnée par la bile qui est filante et brunâtre et contient une vingtaine de petits calculs piriformes et noirâtres.

Reins (225 g.): Leur surface est brun pâle, lisse, avec de petites zones granulaires et plusieurs petits kystes verdâtres. À la coupe, la corticale, régulière et d'aspect normal, est mal délimitée de la médullaire qui est pâle. Les bassinets et les uretères ne présentent pas de particularité.

Surrénales (25 g.): Assez fermes, de grandeur normale, dont la coupe fait apparaître une corticale si pauvre en graisse que sa limite profonde reste floue.

Pancréas: D'aspect habituel et entouré de petits ganglions.

Estomac: Muqueuse déjà passablement autolysée et où l'on remarque une nette hyperémie.

Intestin grêle: Les premières et les dernières anses grêles sont contractées, les intermédiaires légèrement météorisées. La paroi paraît à la palpation notablement épaissie. La séreuse, pâle partout, sans hyperémie, présente plusieurs stries de couleur blanchâtre, brillantes, correspondant aux lymphatiques et qui parcourent transversalement la séreuse, à partir du bord mésentérique où quelques-unes sont encore visibles (fig. 1). La muqueuse apparaît très modifiée (fig. 2). Le duodénum présente des plis réguliers sur lesquels les villosités sont rendues nettes par une couleur jaune clair brillante, formant des granulations sur un fond grisâtre. Cette image commence brusquement à partir du pylore, elle s'accroît au niveau du jéjunum et progressivement s'atténue dans l'iléon, la dernière anse paraissant normale. Au-delà de la

valvule de Bauhin on n'observe aucune particularité semblable, la muqueuse paraît œdématiée dans le gros intestin où les matières semi-liquides ont une apparence savonneuse.

Mésentérie: A la périphérie, près de l'insertion intestinale, quelques ganglions jaunâtres ou blancs et brillants atteignent la taille d'une lentille; dans le mésentère les ganglions sont notablement agrandis et saillent sous le péritoine, leur couleur est blanche ou jaunâtre. Au niveau de la racine on rencontre les plus gros, allongés, égrenés le long du pancréas. Leur consistance est souple et la surface de coupe beige rosée, grasse, laisse une empreinte abondante. On ne trouve aucune cavité gazeuse sur la tranche de section.

Organes du bassin: Status après ovariectomie bilatérale. L'endomètre présente deux petits polypes; l'utérus est sans particularité comme les trompes, le vagin et la vessie.

Organes du cou: La langue est bien papillée. Les glandes sous-maxillaires, les amygdales et l'œsophage sont d'aspect normal, le larynx et la trachée ont une muqueuse pâle. La thyroïde (45 g.), légèrement agrandie, contient plusieurs petits adénomes en partie calcifiés. L'aorte présente une artériosclérose particulièrement marquée au niveau abdominal.

Squelette, moelle osseuse, musculature: La moelle osseuse vertébrale est couleur lie de vin. La moelle fémorale épiphysaire est de même couleur; on ne trouve pas de moelle adipeuse. Les côtes sont fragiles et contiennent une moelle rouge foncé. Les muscles, partout atrophiques, ont une couleur relativement foncée.

Histologie

Poumons: Emphysème, œdème et stase pulmonaire. Quelques foyers de broncho-pneumonie abcédante. Thrombose ancienne organisée. Broncheectasies.

Cœur: Atrophie de la graisse épicaudique. Petit abcès sous-épicaudique. Atrophie brune du myocarde. Ancienne endocardite mitrale en partie calcifiée.

Foie: Stase sanguine importante, dissociant les trabécules, atrophies par place, dont les cellules contiennent un peu d'hémossidéline. Discrète infiltration lymphocytaire des espaces de Kiernan.

Reins: Stase glomérulaire inégalement répartie. Artériosclérose avec quelques cicatrices.

Rate: Aucune image de leucémie. Rate de stase dont les trabécules sont curieusement surchargées de dépôts lipophyalins. Quelques follicules contiennent des placards hyalins.

Surrénales: Corticale relativement épaisse, pauvre en graisse.

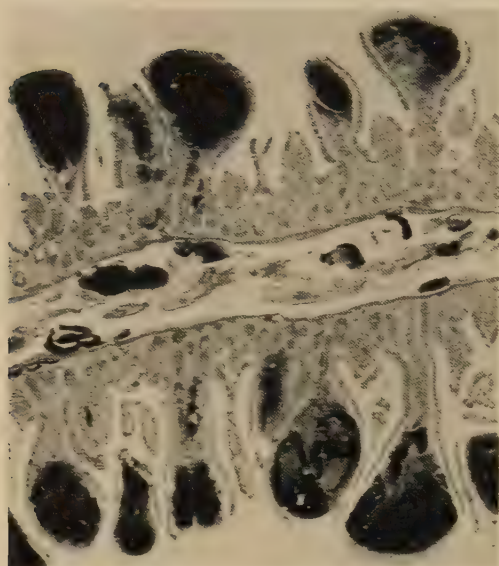
Moelle osseuse: Plasmotase importante. Pas de réticulose véritable. Hypoplasie de tous les éléments formateurs. Quelques hémorragies, hémossidérose importante.

Hypophyse: Chromophilie: assez nombreuses cellules éosino- et basophiles. Invasión de basophiles dans le lobe postérieur.

Aorte: Gangue fibreuse et plasmocytaire périaortique. Quelques petites zones œdématiées avec nécrose dans l'intima.

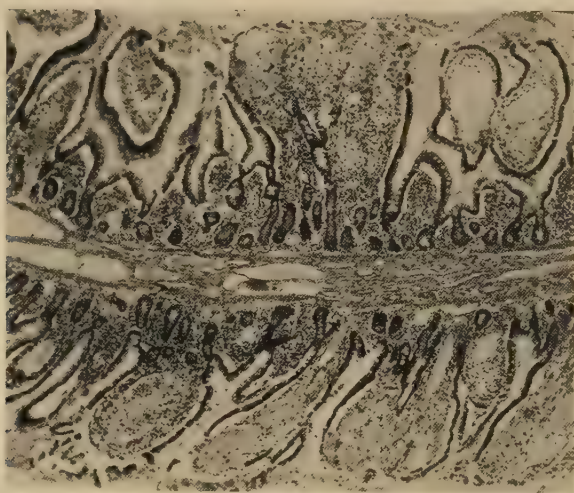
Ganglions axillaires: Absence de follicules bien constitués. Hyperplasie importante des cellules réticulaires, discrète plasmocytose, quelques petits placards hyalins par places, un peu d'hémossidérose et exceptionnellement une cellule spumeuse. Hyalinose et périscclérose des capillaires qui prennent un aspect nodulaire au stade avancé (fig. 10).

Ganglions mésentériques: L'épaississement fibreux de la capsule varie; elle n'est



6 a

Fig. 6a. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Intestin grêle. Ac. osmique. Gr. 24 $\times$. Entassement de graisses dans les villosités distendues et les lymphatiques de la sous-muqueuse



6 b

Fig. 6b. Même cas. Intestin grêle. H.E. Gr. 24 $\times$. Substance albumineuse dans les villosités et dans les lymphatiques sous-muqueux.

mince que dans les plus petits ganglions; lorsqu'elle est très épaisse, elle se confond parfois avec le tissu péri capsulaire où s'est développé une sclérose inflammatoire principalement plasmocytaire.

Le parenchyme a perdu son architecture, il offre une image inhabituelle par l'absence de follicules et l'énorme dilatation des sinus dont le contenu fixe les colorants des graisses et plus légèrement ceux des albumines (fig. 9). Les cristaux de cholestérol sont très nombreux.

7 a

Fig. 7a. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Intestin grêle. H.E. Gr. 92 $\times$. Villosités dilatées; en haut, accumulation de cellules spumeuses; en bas, entassement de substance albumineuse dans un espace lymphatique bordé de cellules spumeuses.

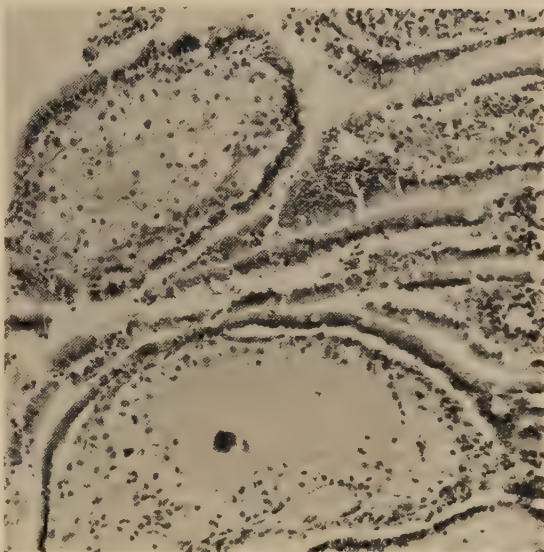
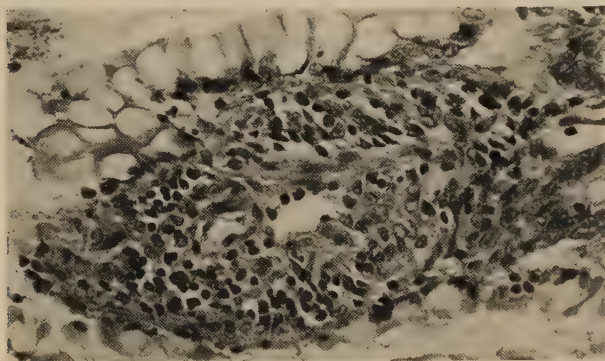


Fig. 7b. Même cas. Intestin grêle. v. Gieson. Gr. 216 $\times$. Prolifération cellulaire dans une villosité. Toutes les cellules sécrétrices sont en activité (entassement de mucus).

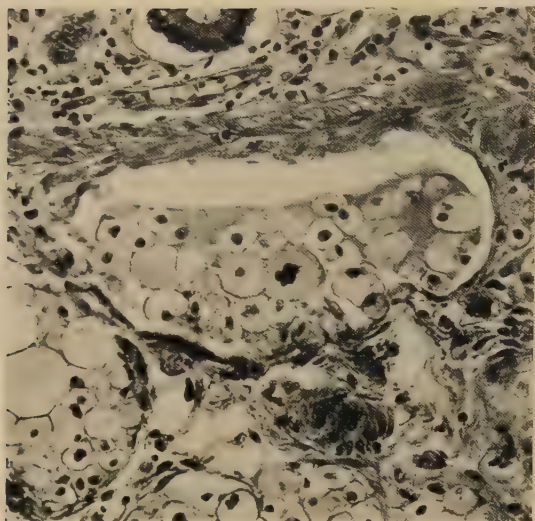


7 b

Le tissu ganglionnaire se réduit à de petites travées cellulaires plasmocytaires. A leur voisinage on trouve des agrégats de grandes cellules spumeuses dont le protoplasme fixe plus ou moins les colorants des graisses (fig. 9).

Très rare prolifération gigantocellulaire.

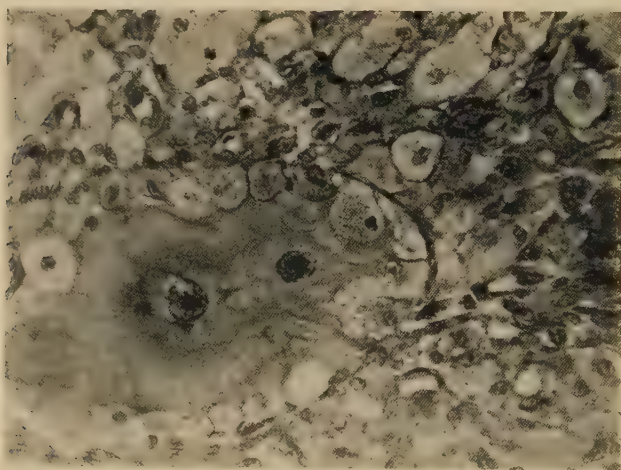
Mésentère: Infiltration lympho-plasmocytaire périvasculaire et périnerveuse (fig. 11). Hyalinose importante généralisée des plus petits vaisseaux et sclérose des plus grands. Sous la surface du mésentère se trouve une nappe de lymphocytes et de plasmocytes qui, par places, pénètrent en profondeur et accompagnent des traînées de fibrose et de hyalinose. Les lymphatiques irrégulièrement ectasiés ont une paroi nettement hyperplasiée par endroit. Près de la racine du mésentère, toutes ces modifications s'accroissent.



8 a

Fig. 8a. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Intestin grêle. H.E. Gr. 163 $\times$. Entassement de cellules spumeuses dans les lymphatiques sous-muqueux fortement dilatés (image exceptionnelle par leur nombre).

Fig. 8b. Même cas. Intestin grêle. Ac. osmique. Gr. 245 $\times$. Cellules spumeuses contenant des lipides, en bordure d'un espace lymphatiques et dans le tissu propre. L'albumine prend une légère teinte grise.



8 b

Intestin grêle: L'épithélium bien conservé montre une activité sécrétrice exagérée avec stase de mucus dans les cryptes dilatées. Il recouvre des villosités énormes, en forme de massue, remplies de dépôts lipidiques et albumineux situés au sommet dans le tissu propre, ailleurs dans les lymphatiques (fig. 6). Quelques villosités, agrandies aussi, ne contiennent pas ces dépôts, mais sont envahies par des histiocytes, des plasmocytes et de rares leucocytes (fig. 7).

L'endothélium lymphatique se tuméfie et parfois ses cellules emplissent complètement la lumière, leur protoplasme ne fixe pas toujours les colorants des graisses.

Dans la sous-muqueuses, les vaisseaux sont stasiés, les artérioles fortement hyali-

9 a

Fig. 9a. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Ganglion mésentérique. v. Gieson. Gr. 17×. Transformation kystique des sinus. Absence de follicules. Quelques restes de cordons ganglionnaires.

Substance albumineuse légèrement colorée à cette technique.

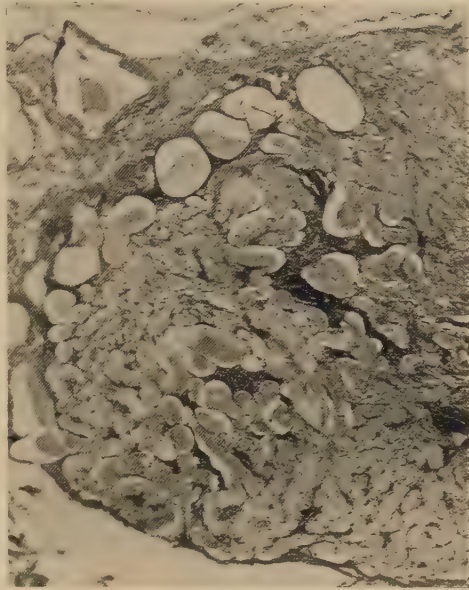
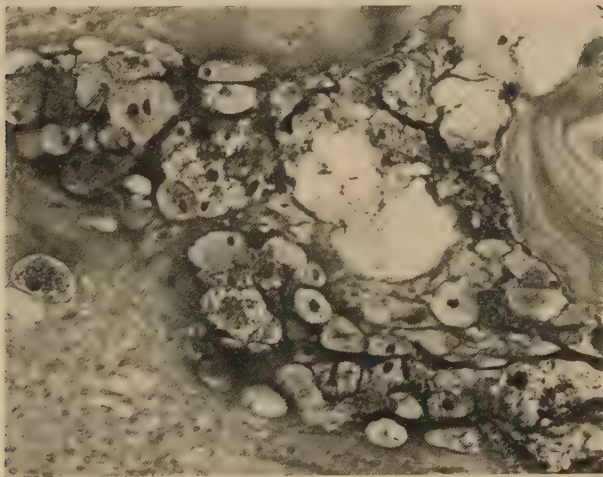


Fig. 9b. Même cas. Ganglion mésentérique. Ac. osmique. Gr. 192×. Petites plages de cellules spumeuses chargées de graisses dans la proximité de sinus dilatés et emplis de substance lipidique et albumineuse stratifiée.



9 b

nosées sans rétrécissement de la lumière; les lymphatiques dilatés présentent l'image d'une lymphangite (fig. 8).

La séreuse épaissie présente une petite couche vasculaire, fibreuse, assez riche en histiocytes, nécrosée par place.

Nodules sous-cutanés: Sur les coupes pratiquées au niveau de ces nodules, l'épiderme est simplement atrophie; par contre, dans la profondeur du derme et princi-

palement dans le tissu adipeux sous-cutané se situent des lésions très particulières. Leur aspect varie suivant le stade de leur évolution qui, au début, comprend essentiellement une prolifération des éléments réticulo-histiocytaires et endothéliaux, mais s'accompagne très tôt d'une sclérose et d'une hyalinose nodulaire intéressant également les capillaires et les vaisseaux de tous calibres.

Les capillaires, très nombreux, sont hyalinisés et les artères épaissies par une hyperplasie musculaire.

La musculature au niveau du prélèvement est également atrophiée; il y a une prolifération fibrocytaire interstitielle.

Remarques et commentaires

L'image microscopique des ganglions lymphatiques du mésentère est pratiquement superposable dans nos cas 1 et 2, en raison de la très grande ressemblance de l'effacement et de l'atrophie folliculaire, de l'aspect spongieux des dépôts lipido-protidiques et de la substance P.A.S. positive. Dans le cas 3, la lymphostase est plus importante et le caractère des modifications plus net encore.

La comparaison des préparations histologiques de l'intestin montre une sclérose de la sous-muqueuse dans le premier et surtout dans le second cas, alors qu'elle manque dans le troisième. L'infiltration lympho-plasmocytaire par contre apparaît plus importante dans le cas 3 où la tuméfaction des cellules interstitielles semble plus grande. Seul le cas 3 présente une lymphangite lipido-protidique de la sous-séreuse.

Les couches musculaires s'avèrent d'aspect identique les trois fois, sans sclérose, avec une très discrète lympho-plasmocytose.

La séreuse intestinale est le siège d'une péritonite histiocytaire fibreuse dont l'importance varie: discrète pour le cas 1, plus importante et fortement vascularisée dans les cas 2 et 3.

Ces quelques différences laissent supposer que le processus pathologique dans l'intestin grêle pourrait avoir l'évolution suivante: une phase de lymphangectasie, puis une tuméfaction des cellules interstitielles, enfin une réaction inflammatoire évoluant vers la sclérose.

Dans le mésentère, les ganglions lymphatiques ont généralement l'aspect kystique habituellement décrit et qui s'accompagne de plus ou moins de hyalinose et de fibrose. Mais quelques rares ganglions de petite taille présentent un simple aspect catarrhal avec effacement de la structure folliculaire et réaction P.A.S. positive des histiocytes. Cette modification constitue apparemment un stade initial précédant la dilatation des sinus et la fibrose. Il faut souligner que dans les ganglions périphériques que nous avons examinés la transformation était tout à fait comparable.

Le contenu des lacunes fixe dans des proportions variables les colorants des protides et des lipides, parfois exclusivement ceux des lipides; il semble que cette dernière éventualité ne survienne que dans les stades les plus avancés.

La coloration au P.A.S., appliquée aux macrophages non soudanophiles par *Black-Schaffer* et depuis par tous les auteurs, fut également positive dans nos cas 2 et 3 (elle n'a pas été pratiquée dans le premier). Des macrophages réagirent positivement au P.A.S. (fig. 3b), non seulement dans la muqueuse et les ganglions mésentériques, mais aussi dans les ganglions périphériques (inguinaux, axillaires) et au niveau des lésions cutanées des cas 2 et 3. *Upton* avait déjà noté ce fait pour des ganglions extraabdominaux dans lesquels il décrit une «réaction épithéloïde». *Puite*, plus récemment, confirme cette particularité et relève que, lorsqu'ils ont été examinés, les ganglions périphériques présentent des modifications qui, pour lui, se résument en une légère hyperplasie réticulaire et dans la présence de nids de macrophages à protoplasme augmenté et P.A.S. positif. Si cette image morphologique se rencontrait dans d'autres conditions pathologiques,

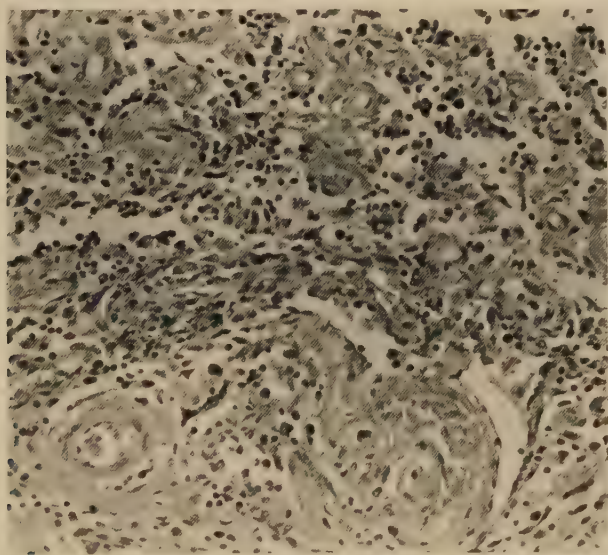
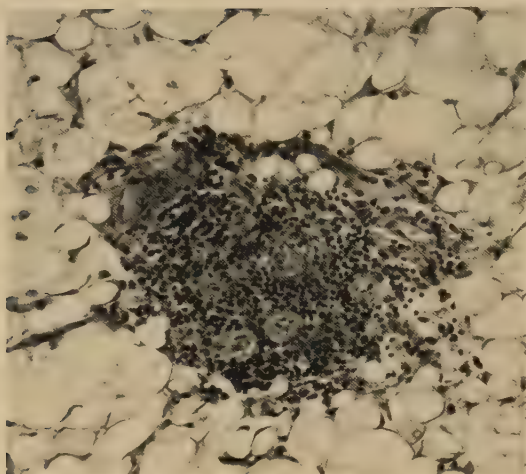


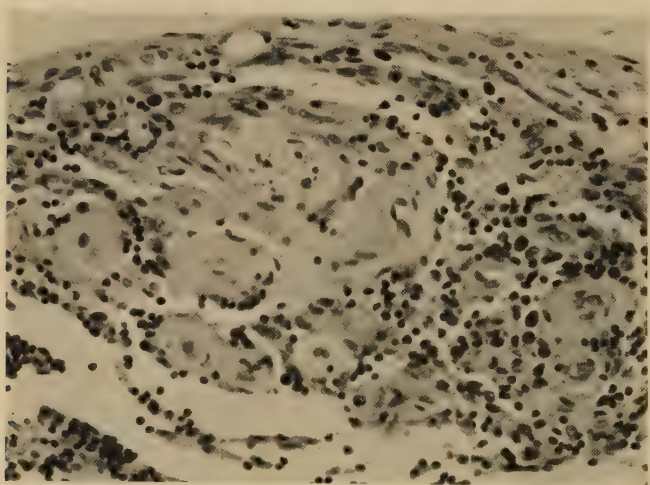
Fig. 10. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Ganglion mésentérique. H.E. Gr. 163 $\times$. Péricytose et périscélrose de tous les vaisseaux, à différents stades: en haut, hyalinose discrète péri-capillaire; en bas, au milieu, aspect nodulaire après oblitération presque complète. Nombreux plasmocytes et petits placards hyalins.



11 a

Fig. 11a. Cas 3. F., 77 ans. A 315/51. Tissu adipeux mésentérique. H.E. Gr. 130 $\times$. Infiltration lymphoplasmocytaire formant un petit nodule autour de petits vaisseaux hyalinosés.

Fig. 11b. Même cas. Tissu adipeux rétropéritonéal. v. Gieson. Gr. 182 $\times$. Forte hyalinose périvasculaire et périnerveuse. Infiltration diffuse lymphoplasmocytose. Hyalinose du reticulum.



11 b

comme les adénopathies de la polyarthrite chronique évolutive (*Justin-Besançon*, et coll.), cela lui ôterait de sa valeur dans un diagnostic par biopsie, en l'absence d'une symptomatologie clinique définie. Mais les opinions ne sont pas unanimes à ce sujet, bien que ce caractère histochimique n'ait pas été démontré dans des ganglions normaux et des adénopathies de diverses natures où il fut recherché.

Russo a diagnostiqué une réaction granulomateuse typique dans un ganglion périphérique de son cas 2; d'autre part, *Story* n'a pas

obtenu la réaction P.A.S. positive sur un ganglion inguinal présentant une «hyperplasie lymphoïde».

Les lésions granulomateuses observées dans la rate de notre cas 1 n'ont pas été retrouvées dans nos autres cas, à l'exception de quelques placards hyalins tels que *Fahr* en avait déjà signalés.

Les nodules sous-cutanés décrits à propos de notre cas 3 ne sont signalés dans aucune publication antérieure; nous n'insisterons pas sur leur particularités histologiques qui ont été étudiées ailleurs (*Rutishauser et de Weck*); toutefois, comme ces mêmes lésions ont été retrouvées dans la peau de notre cas 2, une simple coïncidence devient très improbable.

Cette réticulo-endothéliose sous-cutanée particulière a dirigé notre attention sur le tissu adipeux, qui, à notre connaissance, n'a pas été étudié par les auteurs, et notamment sur celui du mésentère. L'examen systématique, et à plusieurs niveaux de celui-ci, a révélé des images notablement différentes: au niveau de la racine du mésentère se situent les lésions les plus nettes, tant par la prolifération réticulo-histocytaire que par l'évolution vers la hyalinose et la sclérose; au contraire, près de l'insertion de l'intestin, elles sont beaucoup plus discrètes et peu significatives isolément. (Notre premier examen s'était limité à ce niveau.)

Dans un travail inspiré par *Rutishauser* sur les lésions des ganglions périphériques *Forouhar*, après *Puite*, insiste sur l'hyperplasie des éléments du système réticulo-endothélial; caractère qui nous paraît le plus évident dans notre troisième cas et qui se trouve également, à des degrés divers, dans les ganglions mésentériques, dans les lésions sous-cutanées, dans le mésentère et dans le tissu adipeux périganglionnaire. Cette dispersion des lésions morphologiques dans les ganglions lymphatiques de différentes localisations et dans le tissu adipeux atteste l'aspect généralisé de l'affection; leurs caractères morphologiques comparables suggèrent l'unité du processus pathologique.

Des examens histochimiques ont permis d'identifier dans les espaces kystiques des graisses neutres, des acides gras, des savons calcaires, des lipides non saturés, des phospholipides, du cholestérol et ses esters (*Casselmann*); la présence d'albumines, aussi importante à notre avis, n'a cependant pas retenu les auteurs jusqu'ici*.

Quant à la substance P.A.S. positive, il s'agit d'un mucopoly-

* Les essais de dosages chimiques des graisses dans la muqueuse intestinale et dans les ganglions mésentériques effectués par plusieurs auteurs n'ont pas fourni de résultats interprétables.

saccharide neutre selon *Christie, Casselmann, Fisher*. Ces auteurs n'ont pas retrouvé, dans le protoplasme de ces cellules, une réaction métachromatique positive que *Black-Schaffer* et *Upton* constatent. Ce point encore non résolu a son importance puisqu'il oriente les hypothèses sur l'origine de cette substance: dans la première éventualité (mucopolysaccharide neutre) elle se rattache à la substance fondamentale collagène, dans l'autre elle se rattache au mucus intestinal.

Revue de la littérature

Une revue générale de la littérature nous a permis de rassembler 79 cas. Leurs descriptions ne sont pas toujours suffisamment précises pour qu'il soit possible de les identifier exactement. Nous trouvons donc plusieurs cas considérés certainement à tort comme des maladies de Whipple et d'autres dont le diagnostic demeure incertain. Cette série comprend en outre quelques cas interprétés différemment, mais pour lesquels nous pensons qu'il s'agit d'une maladie de Whipple.

Nous avons groupé dans deux tableaux les données principales et le plus souvent rapportées pour tous les cas de cette série; nous indiquerons plus loin ceux qui, selon nous, ne correspondent pas ou trop incomplètement à la description première.

Le premier tableau récapitule les données cliniques actuellement considérées comme les plus importantes; le second tableau présente les caractères morphologiques généralement reconnus.

Dans trois cas publiés par *Blumgart* seul le second fait l'objet d'une description satisfaisante, mais toutefois laisse subsister un doute quant à son identification; les deux autres cas sommairement étudiés ne peuvent être pris en considération. Il en est de même du cas de *Boeck* et pour la même raison.

Le cas de *Fleischmann* nous apparaît comme une liponécrose du mésentère et doit être distingué. Ceux de *Palumbo*, de *Pearse* relèvent vraisemblablement du même diagnostic.

Les trois cas de *Pemberton* correspondent à l'image d'une xanthomatose mésentérique, l'évolution clinique comme les renseignements morphologiques sont sans relation avec la maladie de Whipple.

Le cas de *Reinhart*, en l'absence d'une image typique de la muqueuse du grêle, nous paraît difficile à interpréter, probablement s'agit-il d'une obstruction lymphatique comme le suggèrent *Hendrix* et coll.

Des deux cas de *Staemmeler* le premier diffère des descriptions habituelles par son histoire clinique et sa morphologie particulière, le second, malgré plusieurs analogies, offre un tableau fort incomplet.

Les deux cas de *Froboese*, en l'absence d'un examen d'un ganglion mésentérique et sans renseignements cliniques plus complets, ne peuvent être inclus dans cette

TABLEAU 2

Récapitulation des principales constatations anatomo-pathologiques

Cas No	Lésions caractéristiques des ganglions mésentériques	Macrophagocytose muqueuse intestin grêle	Péritonite fibrineuse	Pleurésie fibrineuse	Péricardite fibrineuse	Endocardite	Ascite chyleuse	Autres lésions
1	+	+	+	+	+	+	..	..
2	..	..	..	..	..	..	..	atr. spleen.
3	+	+	..	..	+	..	+	atr. spleen.
4	+	+	..	..	..	..	..	atr. spleen.
5	+	..	+	+	+	..	..	..
6	+	..	..	+	+	..	..	..
7	+	..	..	..	..	..	..	..
8	+	+	..	+	+	+	..	..
9	+	+	..	+	..	..	..	..
10	+	+	..	..	+	+	..	..
11	+	+	..	..	..	..	..	..
12	+	..	+	..	+	..	..	..
13	+	+	+	+	..	..	..	..
14	+	+	..	..	..	+	..	..
15	+	+	+	..	..	..	..	..
16	+	+	+	+	+	+	..	..
17	+	+	..	+	+	..	+	atr. splen.
18	..	..	..	..	..	..	..	.. (L)
19	+	+	+	..	..	..	..	..
20	+	+	..	+	+	..	..	..
21	+	+	+	..	..	..	..	..
22	+	+	+	..	..	..	..	..
23	+	+	..	—	—	+	..	..
24	+	+	+	—	—	..	—	..
25	+	+	+	..	..	—	+	.. (L)
26	+	+	+	+	—	..	..	.. (L)
27	..	+	..	..	..	..	..	.. (L)
28	..	+	..	..	..	..	..	.. (L)
29	..	+	..	..	..	—	..	.. (L)
30	+	+	+	+	+	—	..	..
31	+	+	+	+	—	—	..	atr. splen.
32	+	+	+	+	+	—	..	..
33	+	+	+	+	+	..	..	..
34	+	+	+	+	+	+	—	atr. splen.
35	+	+	+	..	—	+	—	..
36	+	+	+	—	+	+	—	..
37	+	+	..	+	+	+	—	..
38	+	+	—	..	—	+	—	..
39	+	+	+	—	+	+	—	appendic. perf.

Cas No	Lésions caractéristiques des ganglions mésentériques	Macrophagocytose muqueuse intestin grêle	Péritonite fibrineuse	Pleurésie fibrineuse	Péricardite fibrineuse	Endocardite	Ascite chyleuse	Autres lésions
40	+	+	—	—	+	—	+	lupus
41	...	...	...	...	...	...	+	...
42	...	...	...	...	...	...	...	...
43	+	+	+	...	...	...	...	...
44	+	+	—	—	—	—	—	...
45	+	+	...	...	+	—	—	...
46	+	+	+	+	+	+	...	...
47	+	...	...	...	...	...	...	BBS cervic. (L)
48	+	...	...	...	...	...	...	...
49	...	+	...	...	...	...	...	péritonite
50	—	+	—	—	—	—	—	cirrhose foie
51	—	+	—	—	—	—	—	...
52	+	+	+	+	+	—	—	pleurésie hémor.
53	+	+	+	+	+	+	—	...
54	+	+	+	—	—	+	—	...
55	—	+	—	—	—	—	+	calcif. ggl. més.
56	+	—	—	—	—	—	—	...
57	+	+	—	...	...	...	—	... (L)
58	+	+	+	+	+	+	—	...
59	—	...	...	...	...	...	...	... (L)
60	+	...	...	...	...	...	...	... (L)
61	+	...	...	...	+	...	...	... (L)
62	+	+	...	...	...	...	...	...
63	+	+	...	+	+	+	...	...
64	+	+	...	...	...	...	+	... (L)
65	+	+	+	+	+	+	...	...
66	+	...	...	...	...	...	...	... (L)
67	+	+	...	...	...	...	...	...
68	+	...	...	...	...	...	...	... (L)
69	+	...	...	...	...	...	...	... (L)
70	+	+	+	+	+	+	—	...
71	+	+	...	...	...	...	—	...
72	+	...	...	...	...	...	—	... (L)
73	+	...	...	...	...	...	—	ggl. axil. (L)
74	+	+	+	+	+	—	—	...
75	+	+	...	...	...	...	...	...
76	+	+	...	+	+	...	...	...
77	...	...	...	...	...	...	...	... (L)
78	+	+	—	—	—	—	—	...
79	+	...	...	...	...	...	...	... (L)

Legende: + Présent — Absent
(L) Laparotomie ... Sans indication

TABLEAU 3

Sexe	7 femmes, 54 hommes
Douleurs rhumatismales	43
Distension abdominale	50
Constipation	12 (dont 9 suivis de diarrhées)
Diarrhées	54
Amaigrissement	61
Anémie	51
Achlorhydrie	20
Selles grasses	32
Hypoprotidémie	29
Pigmentation cutanée	31
Hypotension	50
Péritonite	26
Pleurésie	22
Péricardite	28
Endocardite	19
Nombre total des cas	61

série; une atrophie pancréatique, inhabituelle dans la maladie de Whipple, se retrouve les deux fois.

Des quatre cas de *Peterson* seul le premier correspond à une maladie de Whipple et probablement le quatrième, mais cela nous semble beaucoup moins vraisemblable pour les cas 2 et 3.

Le cas 2 de *Collins* nous paraît être comme le cas 1 un chylangiome mésentérique, quoique certains auteurs (*Plummer*) l'aient interprété comme une maladie de Whipple.

Le cas de *Mendes de Leon*, atypique par sa clinique et sa morphologique, ressemble davantage à une sprue symptomatique comme le suggère *Puite*.

Le cas de *Jorgensen*, contrairement à ce qui est admis, réagit favorablement à la désoxycorticostérone, sa description n'est pas convaincante d'une maladie de Whipple.

Oren rapporte un cas de jéjunite primitive qu'il n'est pas utile de confondre avec un Whipple.

Enfin, cette série devrait comprendre encore les cas publiés par *Bie*, *Inguscio*, *Albertini*, *Keyzer* et *Gagne* que, pour des raisons diverses, nous n'avons pas pu lire.

Si l'on exclut de notre série tous ces cas, au nombre de 18, il en reste 61, à savoir 54 hommes et 7 femmes qui ont présenté les différentes particularités considérées avec une fréquence difficilement appréciable, car leur présence ou leur absence n'a pas toujours été précisée par les auteurs.

Il serait donc fallacieux de calculer des pourcentages sur un tel matériel. Toutefois, nous avons jugé intéressant de grouper dans le

tableau 3 le nombre total des cas pour lesquels on a noté ces différentes particularités.

Les théories pathogéniques

Whipple, dans sa publication de 1907, a suggéré, comme explication pathogénique, que les dépôts de graisse pourraient contenir une substance toxique ou que cette graisse elle-même pourrait avoir une constitution chimique anormale. Depuis, presque tous les auteurs ont accompagné leurs publications d'une théorie visant à expliquer l'étiologie de la maladie. L'hypothèse d'un facteur mécanique a été plusieurs fois avancée (*Hill, Jarcho, Rosen et Rosen, Chapnick, Clemmensen*) en supposant une obstruction soit sur le canal thoracique, soit au niveau des lymphatiques mésentériques, à la suite d'une inflammation chronique. Expérimentalement il n'a jamais été possible de reproduire un syndrome semblable par une ligature du canal thoracique et, d'autre part, aucune publication ne signale de lésions sur ces voies lymphatiques, à l'exception de *Staemmler*.

Reinhart et Wilson, Escudero et coll. ont avancé que le trouble pourrait résider dans une augmentation de l'excrétion et de la résorption intestinale des graisses.

Plus généralement, les auteurs ont proposé une explication basée sur l'observation clinique. *Sailer et MacGann* pensent qu'une nécrose locale du tissu adipeux libérerait des ferments lipolytiques, mais cette nécrose n'a pas été démontrée. *Korsch* a supposé que la lipase pancréatique pourrait avoir une altération telle qu'il s'ensuivrait une scission anormale des graisses interstitielles entraînant une inflammation à corps étranger. *Apperly et Coopley* ont pensé qu'à la suite d'un défaut de resynthèse des graisses il pourrait se faire une rétention d'acide gras libre déclenchant un processus inflammatoire suivi de fibrose. *Avery* observe une certaine analogie dans le comportement de ces malades avec ceux atteints d'iléite régionale et suggère qu'un facteur «psycho-somatique» pourrait jouer un rôle important dans les deux affections.

Plummer et plusieurs auteurs après lui ont insisté sur les arthralgies du syndrome et voulu l'inclure dans les maladies dites du collagène.

Il s'agirait alors d'un défaut d'un des composés hormonaux du cortex surrénalien qui entraînerait un trouble enzymatique faussant le métabolisme des phospholipides soit dans leur formation intestinale, soit dans leur transport lymphatique. Une floculation des graisses bloquerait la filtration ganglionnaire (provoquant les dépôts observés et la réaction fibreuse à corps étranger) et empêcherait l'absorption normale des graisses par stase rétrograde.

De nombreux auteurs ont admis qu'il devait s'agir, dans le Whipple, d'un trouble métabolique. Toutefois, nos connaissances de la physiologie de la résorption des graisses dans l'intestin de l'homme sont encore, pour une grande part, hypothétiques (*Favarger*).

Le rôle que peuvent jouer les glandes endocrines, en particulier les surrénales et l'hypophyse, sur les mécanismes de la résorption intestinale est encore plus mal connu. Il est, par conséquent, bien difficile d'étayer une théorie pathogénique sur des notions de physiologie incertaines.

Il est intéressant de signaler que *Stryker*, en nourrissant des lapins avec de la paraffine, a obtenu des troubles digestifs rappelant ceux de la maladie de Whipple, et l'examen morphologique des ganglions lymphatiques mésentériques de ces animaux a fourni des images comparables à celles décrites alors dans cette affection.

Frazer, pour expliquer toute la symptomatologie des sprues idiopathiques, a proposé la théorie suivante :

« Les modifications dans la résorption des graisses résultent d'une altération de l'acidité gastrique et de l'augmentation des sécrétions de mucus qui favorisent l'ascension des bactéries intestinales. La digestion et l'absorption retardée des glucides fournissent le matériel de croissance aux bactéries, d'où la fermentation. Le syndrome de sprue peut être provoqué par des stimulants mucigènes ou par un défaut de digestion et absorption des glucides, ou probablement même par changement initial de la flore intestinale. »

A propos de cette théorie on peut rappeler que dans un nombre important de cas de Whipple une hypo- ou même une achlorhydrie a été signalée.

Puite émet l'hypothèse d'un état allergique et insiste sur le fait que deux de ses malades sont frères et que leur mère serait morte d'une affection identique. Ce caractère familial n'a pas été remarqué par d'autres auteurs, mais l'importance d'un facteur constitutionnel est souligné par *Zampi* et coll. à propos de leur cas décrit chez un enfant de trois mois.

Le traitement par la cortisone et l'ACTH, favorable dans presque tous les cas où il fut appliqué, offre un intérêt théorique évident. Il faut remarquer toutefois que la cortisone seule fut d'efficacité transitoire ou inefficace, contrairement à l'ACTH ou à l'association de ces deux hormones. Les auteurs qui rapportent de tels cas ne sont pas unanimes dans leurs conclusions (*Plummer* 2, *Lepore*, *Russo* 2, *Janowitz*, *Wallace*, *Radding*, *Caselmann* 1 et 2, *Schaffner*, *Puite* 3 et 4,

Jones). Cela ne saurait nous surprendre, il est en effet évident que si favorable que soit ce traitement, il ne peut apporter mieux qu'une amélioration transitoire lorsqu'il intervient à un stade avancé de l'affection où les lésions sont déjà parvenues à la sclérose. Par contre, s'il est administré suffisamment tôt dans l'évolution du processus morbide, celui-ci semble réversible et la guérison clinique est assez rapide. Les contrôles effectués, même 18 mois après la cessation du traitement, ont confirmé les succès de cette thérapeutique (*Plummer 2, Janovitz, Radding, Jones*).

Plummer et *Jones*, parmi d'autres, expliquent ce fait par une action «multistéroïde» résultant de l'hyperplasie surrénalienne provoquée par l'ACTH. Plus précisément, le composé A de *Kendall* jouerait le rôle primordial dans l'absorption des graisses (en concordance avec les expériences de *Bergner* et coll.). Pour comprendre l'action thérapeutique de ces hormones de ce point de vue il faudrait connaître leur rôle physiologique direct ou indirect dans la résorption des lipides. Actuellement, rien n'est clairement établi dans ce domaine (*Thron* et coll.), mais les auteurs qui ont essayé la cortisone et l'ACTH, dans les sprues non tropicales (*Adlesberg* et coll.), s'accordent sur leur effet favorable.

On sait également que, dans les cas d'hyper- et d'hypocorticisme graves, l'utilisation des graisses et leur distribution peuvent être modifiées. Par contre, l'action directe de la cortisone et de l'ACTH sur l'acidité gastrique n'a pas été prouvée; elle semble secondaire aux modifications de l'équilibre hydro-minéral (*Ingle, Lukens*).

Enfin, il n'est pas moins important de rappeler que *Fisher*, pour son cas dont la description est typique, a obtenu une guérison clinique (confirmée trois ans et demi plus tard) par un traitement combiné aux rayons X et à la moutarde à l'azote, ce qui suggère une autre hypothèse expliquant l'efficacité thérapeutique de l'ACTH et de la cortisone: il s'agirait alors de leur action dite antiinflammatoire.

Dans les plus récentes publications l'intérêt des auteurs (*Jones, Casselmann, Fisher*) s'est porté principalement sur les cellules spumeuses non soudanophiles, leur localisation extraabdominale et la nature de la substance qu'elles contiennent. Il semble, en effet, que, contrairement à ce qui était admis, un trouble du métabolisme des lipides ne joue pas un rôle aussi déterminant que les altérations des mucopolysaccharides dans la pathogenèse. A ce propos, *Story* et coll. insistent sur l'augmentation considérable des glycoprotéines sériques et des protides liés aux polysaccharides, trouvée dans leur cas comme

dans celui de *Puite* et coll., et la mettent en relation avec la substance P.A.S. positive des histiocytes.

Enfin, bien qu'il nous paraisse évident que la maladie de Whipple constitue une affection généralisée – et non plus une «lipodystrophie intestinale» –, nous ne croyons toutefois pas utile, dans l'état actuel de nos connaissances, de développer encore une théorie fondée sur les quelques éléments nouveaux mis en évidence par l'étude de nos cas.

Une réticulo-endothéliose avait été reconnue par quelques auteurs (*Puite, Fisher*) au niveau des ganglions lymphatiques, mais ils ne lui ont pas donné une importance particulière. Elle s'impose pourtant lorsqu'on la retrouve également dans les ganglions lymphatiques et dans le tissu adipeux de diverses localisations: mésentérique, sous-cutané, périganglionnaire; toutefois, d'autres cas devraient en apporter la confirmation et, s'il se peut, expliquer l'origine de cette prolifération réticulo-endothéliale et son rôle dans l'évolution de la maladie*.

Résumé

Nous rapportons trois cas de maladie de Whipple dont l'examen morphologique a mis en évidence, outre les lésions habituellement décrites, une réticulo-endothéliose particulière dans les ganglions lymphatiques mésentériques et périphériques, et dans le tissu adipeux sous-cutané et mésentérique.

La similitude histologique et les caractères histochimiques communs (réaction P.A.S. positive des histiocytes) sont soulignés; l'importance de leur extension hors du système digestif est discutée.

Une revue de la littérature a fourni les éléments d'un tableau comparatif des principaux caractères cliniques et anatomiques de la maladie pour les 79 cas publiés. Les différentes théories pathogéniques proposées sont également discutées.

Zusammenfassung

Beschreibung von drei Fällen von Morbus Whipple bei denen die morphologische Untersuchung außer den gewöhnlich beschriebenen Läsionen eine besondere Retikuloendotheliose in den mesenterischen

* Nous avons eu connaissance de deux articles intéressants, parus pendant l'impression de ce travail, et dont nous n'avons pas tenu compte; l'un de *Jeckeln* fait un examen critique du sujet, l'autre de *Amman* discute le diagnostic différentiel et suggère la possibilité de cas de Whipple symptomatiques.

und peripheren Lymphknoten und im subkutanen und mesenterischen Fettgewebe zeigte. Die histologische Übereinstimmung und die gemeinsamen histochemischen Eigentümlichkeiten (positive PAS-Reaktion der Histiozyten) werden hervorgehoben; die Bedeutung ihrer Ausdehnung außerhalb des Verdauungssystems wird diskutiert. Eine Zusammenstellung der einschlägigen Literatur erlaubte es, eine vergleichende Übersicht der hauptsächlichen klinischen und anatomischen Eigenheiten der 79 veröffentlichten Fälle aufzustellen. Die verschiedenen pathogenetischen Theorien, die vorgeschlagen wurden, sind ebenfalls diskutiert.

Summary

In our report of three cases of Whipple's disease, morphological examination revealed a particular type of reticulo-endotheliosis present in the mesenteric and peripheral lymph nodes, as well as in the subcutaneous mesenteric adipose tissue. The similar histological and histochemical properties (P.A.S. reaction positive for histiocytes) have been emphasized; the importance of their extension beyond the digestive system has been discussed. A review of the literature has supplied data for a comparative table of the principal clinical and anatomic characters of the disease for the 79 cases that have been reported. Various theoretical pathogenic propositions have also been discussed.

Bibliographie

Ammann, R. W.: Zur Differentialdiagnose, Pathogenese und Ätiologie des Morbus Whipple. *Helv. med. Acta* 24, 118, 1957.

Avery, Jones F., et J. W. Paulley: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Lancet* 256, 214, 1949.

Adlersberg, D.: Studies on the effects of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in the sprue syndrome. *Gastroenterology* 19, 675, 1951.

Albertini, B.: Contributo morfologico e clinico sulla lipodistrofia intestinale o morbo di Whipple. *Arch. ital. Mal. App. digest.* 18, 195, 1952.

Amsterdam, H. J., et D. M. Grayzel: Intestinal lipodystrophy (lipophagia granulomatosis or Whipple's disease). *Amer. J. med. Sci.* 210, 605, 1945.

Apperly, F. L., et E. L. Copley: Whipple's disease (lipophagia granulomatosis). *Gastroenterology* 1, 461, 1943.

Bickel, G., et E. Rutishauser: Syndrome de sprue symptomatique d'une lymphogranulomatose de l'intestin et des ganglions mésentériques. *Helv. med. Acta* 9, 697, 1942.

Bie, J.: Mb. Whipple, lipodystrofia intestinalis. *Ugeskr. Laeg.* 117, 418, 1955.

Black-Schaffer, B., J. P. Hendrix, P. Handler et N. C. Durham: Lipodystrophy intestinalis. *Amer. J. Path.* 24, 677, 1948.

Black-Schaffer, B.: The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 72, 225, 1949.

Blanc, W. A.: Syndromes nouveaux de pathologie adipeuse. Masson, Paris 1951.

Blumgart, H. L.: Three fatal adult cases of malabsorption of fat. *Arch. intern. Med.* 32, 113, 1923.

Boeck, W. C.: Discussions of *J. A. Barger, J. L. Bollmann et E. J. Kepler:* Diarrhea of pancreatic insufficiency. *Amer. J. digest. Dis.* 4, 728, 1938.

Boels, W., et G. Tverdy: Anatomopathologie de l'intestin grêle dans les diarrhées graisseuses idiopathiques. *Acta gastroenterol. belg., suppl.* 1, 481, 1950.

Casselmann, W. G. B., A. I. Macrae et E. H. Simmon: Histochemistry of Whipple's disease. *J. Path. Bact.* 68, 67, 1954.

Chapnick, H. A.: Idiopathic steatorrhea: with report of case of Whipple's disease. *Ann. intern. Med.* 29, 549, 1948.

Christie, A. C., et D. A. G. Galton: A fatal case of intestinal lipodystrophy of Whipple investigated during life. *J. Path. Bact.* 64, 351, 1952.

Clemmesen, J.: Steatorrhea Arthro-Pericarditica (Mesenteric Chylodenectasis). Review and Report of Case. *Acta med. scand.* 121, 495, 1945.

Collins, A. N., et G. I. Berdez: Chyle cysts of the mesentery. *Arch. Surg., Chicago* 28, 335, 1934.

Cooke, W. T.: Steatorrhea and regional ileitis. Modern trends in Gastro-enterology. *Buttenworth & Co., London* 1952, 495.

Copland, S. M., S. H. Colvin, I. M. Essrig et W. C. Heibner: Intestinal lipodystrophy or Whipple's disease. *Surgery* 26, 688, 1949.

Creese, P. G.: Pneumatosis cystoides intestinalis. *Gastro-enterology* 19, 75, 1951.

Escudero, P., D. Mosto et P. B. Landaburi: Lipodystrophie intestinale de Whipple. *Rev. Soc. méd. argent.* 60, 795, 1946.

Fahr, T.: Zur Frage des Zusammenhanges zwischen Stoffwechselstörungen und morphologischen Veränderungen im Reticulo-endothelialen System. *Klin. Wschr.* 7, 1787, 1928.

Favarger, P.: La résorption intestinale des acides gras chez l'animal supérieur. *Exp. An. Biochimie médicale.* Paris, Masson, 13, 49, 1951.

Feyrter, F.: Herdförmige Lipoidablagerungen in der Schleimhaut des Magens. *Virchows Arch.* 273, 736, 1929 (cité par *Zampi*).

Fisher, E. R., et J. Whitman: Whipple's disease report of a case apparently cured and discussion of the histochemical features. *Cleveland Clin. Quart.* 21, 213, 1954.

Fitzgerald, P. J., et T. D. Kinney: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Amer. J. Path.* 21, 1069, 1945.

Fleischmann, R.: Über tumorbildende Fettgewebsgranulome im Gekröse des Dünndarms. *Arch. klin. Chir.* 158, 692, 1930.

Forouhar, B.: La réticulo-endothéliose de la maladie de Whipple. A paraître dans *Ann. Anat. Path.*

Frazer, A. C.: Fat Absorption in Man. *St. Barth. Hosp. J.* 54, 27, 1950.

Frazer, A. C.: Idiopathic steatorrhea. *Acta gastro. ent. belg.* 13, 876, 1950.

Frei, R.: Über die histopathologischen Veränderungen am Dünndarm bei Störungen der Fettresorption (sog. Xanthomatose des Dünndarms). *Schweiz. Z. Path. Bakt.* 10, 685, 1947.

Froboese, C.: Diffuse Xanthelasma der Darmschleimhaut. Cholesterinzellhyperplasie. Verh. dtsch. path. Ges. 31, 127, 1938.

Froehlich, A. L.: Les xanthomatoses. Thèse de Louvain, 1951.

Gaertner, K.: Über einen Fall von hochgradiger Fettspeicherung in den Mesenteriallymphknoten. Frankf. Z. Path. 52, 529, 1938.

Gagne, F.: Maladie de Whipple; présentation d'un cas associé à une lésion hypophysaire. Laval med., Québec 18, 588, 1953.

Glynn, L. E., et *M. L. Rosenheim*: Mesenteric chyladenectasis with steatorrhea and features of Addison's disease. J. Path. Bact. 47, 285, 1938.

Hendrix, J. P., *B. Black-Schaffer*, *R. W. Withers* et *P. Handler*: Whipple's intestinal lipodystrophy: report of four cases and discussion of possible pathogenic factors. Arch. intern. Med. 85, 91, 1950.

Hill, J. M.: Mesenteric chyladenectasis: report of a case. Amer. J. Path. 13, 267, 1937.

Ingle, D. J., et *B. L. Bakez*: Physiological and therapeutic effects of corticotropin (ACTH) and cortisone. U.S.A. Thomas 1954.

Inguscio, L.: Lipodistrofia intestinale o syndrome di Whipple. Athena 18, 315, 1952.

Janowitz, H. D., *S. R. Drachman* et *C. I. Wang*: Observation in a patient with lipophagic intestinal granulomatosis (Whipple's disease) diagnosed during life. Progr. of the Gastroenterological Ass. 2, 1952.

Jarcho, S.: Steatorrhea with unusual intestinal lesion. Bull. Johns Hopk. Hosp. 59, 275, 1936.

Jeckeln, E.: Handb. d. allgem. Pathologie, V-1, à paraître.

Jeckeln, E.: Zur Pathologie der einheimischen Sprue. Virchows Arch. 303, 393, 1939.

Jones, C. M., *J. A. Benson, Jr.*, et *A. L. Roque*: Whipple's disease; report of case with special reference to histochemical studies of biopsy material and therapeutic result of corticosteroid therapy. New Engl. J. Med. 248, 665, 1953, id. Trans. Ass. Amer. Phys. 65, 276, 1952.

Jørgensen, K. S.: Intestinal lipogranulomatose (Whipple's disease). Acta chir. scand. 108, 304, 1954.

Justin-Besançon, L., *A. Rubens-Duval*, *J. Villianey* et *M. Cartort*: Etude histo-chimique des adénopathies de la polyarthrite chronique évolutive. Rev. Rhum. 22, 10, 1955.

Karoliny, L.: Über die pathologischen Lipoidablagerungen im Fettgewebe. Virchows Arch. 264, 305, 1927 (cité par *Boels*).

Köberle, F.: Über diffuse Lipoidose des Dünndarms. Ziegler's Beitr. 104, 455, 1940 (cité par *Zampi*).

Keyzer, R. de: Ziekte van Whipple. Belg. tschz. geneesk. 10, 1110, 1954.

Kloos, K.: Über eine eigenartige Fettresorptionsstörung und ihre Beziehung zur Sprue. Virchows Arch. 304, 625, 1939.

Korsch, H. J.: Fettstoffwechselstörung mit Granulombildung im Mesenterium. Zbl. allg. Path. path. Anat. 71, 337, 1938.

Koss, L. G.: Abdominal gas cysts. Arch. Path. 53, 523, 1952.

Lepore, M. J.: Whipple's intestinal lipodystrophy. Amer. J. Med. 17, 160, 1954.

Lubarsch, O.: Lymphgefäßektasien in der Darmwand in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Springer, Berlin, 2, 1018, 1924.

Lukens, F. D. W.: Medical uses of cortisone. Blakinton & Co., New York 1954.
Luton, E. F.: A possible cause of death in Whipple's disease. *Gastroenterology* 20, 327, 1952.

Mendes de Leon, C., et *J. Gonegracht*: A.C.T.H. in therapy of Whipple's disease. *Ned. Tijdschr. Genesk.* 96, 560, 1952.

Newman, B., et *R. H. Pope*: Case of intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) simulating Boeck's sarcoid. *Gastroenterology* 11, 120, 1948.

Odessky, L., et *W. R. Burdison*: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) occurring with parathyroid hyperplasia and nephrosis. *Arch. Path.* 49, 307, 1950.

Oliver-Pascual, E., *J. Galan*, *A. Oliver-Pascual* et *E. Castillo*: Uno caso de lipodistrofia intestinal con lesiones ganglionares mesentéricas de granulomatosis lipofagica (enfermedad de Whipple). *Re. esp. enferm. ap. digest. y nutrición.* 6, 213, 1945.

Oren, B. G., et *R. M. Fleming*: A possible case of Whipple's disease. *Gastroenterology* 29, 120, 1955.

Palumbo, L. T., et *G. M. Rugtiv*: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). *Arch. Surg., Chicago* 62, 604, 1951.

Paulley, J. W.: A case of Whipple's disease. *Gastroenterology* 22, 128, 1952.

Pearse, H. E.: Whipple's disease or intestinal lipodystrophy. *Surgery* 11, 906, 1942.

Pemberton, J. de J., *M. W. Comfort*, *E. Fair* et *J. Zaslów*: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) preliminary report of three cases in early stage of disease. *Surg. Gynec. Obst.* 85, 85, 1947.

Peterson, J. C., et *R. H. Kampmeier*: Whipple's intestinal lipodystrophy, its relationship to the rheumatic state. *Amer. J. med. Sci.* 221, 543, 1951.

Plummer, K., *S. Russel*, *H. Harris Jr.*, et *Ch. Caravati*: Clinical and pathologic study of thirty-four cases with special reference to clinical diagnosis and pathogenesis: lipophagic intestinal granulomatosis (Whipple's disease). *Arch. intern. Med.* 86, 280, 1950.

Plummer, K., *B. B. Weisiger* et *C. M. Caravati*: Successful corticotropin (ACTH) therapy of Whipple's disease refractory to cortison. *Arch. intern. Med.* 91, 784, 1953.

Porter, J. E.: Clinico-pathological exercise. Intestinal lipodystrophy. *J. Main med. Ass.* 42, 144, 1951.

Puite, R. H., et *H. Tesluk*: Whipple's disease. *Amer. J. Med.* 19, 383, 1955.

Radding, J., et *M. J. Fiese*: Whipple's disease (Intestinal lipodystrophy). Review of the literature and report of a case successfully with adrenocorticotropin (ACTH) and cortison. *Ann. intern. Med.* 41, 1066, 1954.

Ravina, A.: Contributions récentes à l'étude de la lipodystrophie intestinale; les rapports de celle-ci avec les maladies de l'adaptation. *Presse méd.* 59, 165, 1951.

Reinhart, H. L., et *D. J. Wilson*: Malabsorption of fat (intestinal lipodystrophy of Whipple): report of case. *Amer. J. Path.* 15, 483, 1939.

Reveno, W. S.: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease) - report of a case. *New Engl. J. Med.* 243, 216, 1950.

Ritama, V., et *L. Haapanen*: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). Report of case with histochemical examinations. *Ann. Med. intern. Fenn.* 42, 221, 1953.

Rosen, M. S., et *S. H. Rosen*: Intestinal lipodystrophy of Whipple: report of case and analysis of literature. *Amer. J. Path.* 23, 443, 1947.

Russo, F. R.: Whipple's disease. Review of the literature and a report of two cases. Arch. intern. Med. 89, 600, 1952.

Rutishauser, E., M. Demole et R. S. Mach: Sprue par lipostase coeliaque. Intestinal lipodystrophy, maladie de Whipple. Rev. méd. Suisse rom. 68, 573, 1948.

Rutishauser, E., et B. Forouhar: Axilläre und inguinale Lymphdrüsen bei Morbus Whipple and Pneumatosis intestinalis. Schweiz. Z. Path. Bakt. 20, 98, 1957.

Rutishauser, E., et A. de Weck: Réticulo-endothéliose cutanée dans la maladie de Whipple. Dermatologica 115, 358, 1957.

Sailer, S., et R. J. McGann: Lipophagic granulomatosis of enteric tract. Amer. J. digest. Dis. 9, 55, 1942.

Schaffner, F., et A. L. Scherbel: Whipple's disease glycoproteins, lipoproteins and other biochemical studies before and after successful cortisone therapy. Gastroenterology 29, 109, 1955.

Schultze, W. H.: Lipoidgranulomatose des Mesenteriums. Verh. dtsch. path. Ges. 31, 148, 1938 (cité par Boels).

Schutz, P. J., W. H. Benner et W. A. Christian: Intestinal lipodystrophy (Whipple's disease). Amer. J. Med. 7, 553, 1949.

Staemmler, M.: Lipodystrophia intestinalis. Verh. dtsch. path. Ges. 36, 294, 1953.

Story, R. D., et U. Sagild: Whipple's disease (intestinal lipodystrophy) and serum glycoproteins. J. Amer. med. Ass. 152, 212, 1953.

Stryker, W. A.: Absorption of liquid Petrolarum (mineral oil) from the intestine: Histologic and Chemical Study. Arch. Path. 31, 670, 1941.

Teutschlander, O.: In der Kapsel der Mesenteriallymphknoten lokalisierte Fettgewebsnekrose und Riesenzellen in einem in verschiedener Hinsicht interessanten Fall von Ösophaguskarzinom. Frankf. Z. Path. 35, 436, 1927 (cité par Zampi).

Thorn, G. W., D. Jenkins, J. C. Laidlaw, F. C. Goetz, J. F. Dingman, W. L. Arons, D. H. P. Streeten et B. H. McCracken: Pharmacologic aspects of adrenocortical steroids and ACTH in man. New Engl. J. Med. 248, 232, 1953.

Thannhauser, S. J.: Lipoidoses: Diseases of the Cellular Lipid Metabolism. Oxford University Press. New York 1940, p. 252.

Upton, A. C.: Histochemical investigation of the mesenchymal lesions in Whipple's disease. Amer. J. clin. Path. 22, 755, 1952.

Vaux, D. M.: Chyladenectasis with steatorrhoea. J. Path. Bact. 55, 93, 1943.

Whipple, G. H.: Hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bull. Johns Hopk. Hosp. 18, 382, 1907.

Zampi, G., et M. Graev: Problemi morfogenetici della lipodistrofia intestinale di Whipple sulla base di una rara osservazione in età infantile. Arch. «De Vecchi». 22, 939, 1954.

Adresse de l'auteur:

Dr P. Dick, 8, chemin du Petit Bel-Air, Genève (Suisse).

